①

Day / /

محاضرة كيمياء دوائية

المحاضرة الأولى

فارماسيوتيكال كيمستري (لابد من ان نربط بين الدوائية والفارما)

كشان نثبت علم الأدوية لابد من حفظ وفهم الدوائية (يعني ضروري تشوف شكل الدواء وتفهم الـ mechanism والـ side effects من خلال الشكل الكيميائي أول ما تشوفه.

الصيدلاني لابد ان يكون professional و healthy

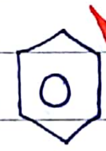
ما معنى healthy ← معناه لابد ان يكون الصيدلاني صحي بالاضافه الى كونه محترف ومهنياً

سؤال :- عرف الكيمياء الصيدلية او ما يعرف بالـ pharmaceutical chemistry ؟!!

معلومات سابقة

اخذناها

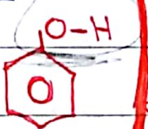
في الكيمياء ان نعرف ماهي المجموعات ومن خلالها نعرف خواص الدواء مثلاً " حلقة البنزين



هذا البنزين هو nonpolar لا يذوب يعني انه (زيت)

يعمل ← سرطان الدم

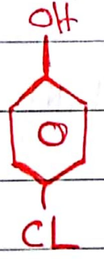
هذا البنزين يعتبر سم ولكن نحن كصيادلة نضيف له مثلاً " (OH) فيصبح مطهر



فينول

(antseptic)

وعندما نضيف للفينول ch يصبح معقم للحلق

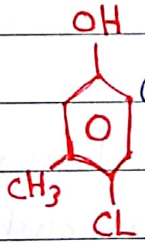


(para-chloro phenoL)

معقم للحلق

وعندما نضيف للبارا كلورو فينول CH_3 يصبح

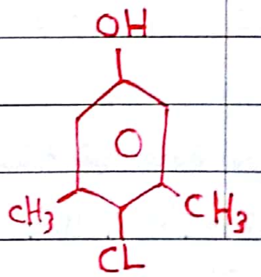
مادة حافظه



(preservative)

ملاحظه
هذا هو بنزين
حلقة صعب
الحرق وليس
بنزين لسيارات
لان بنزين لسيارات
هو اليفاتي سهل
الحرق

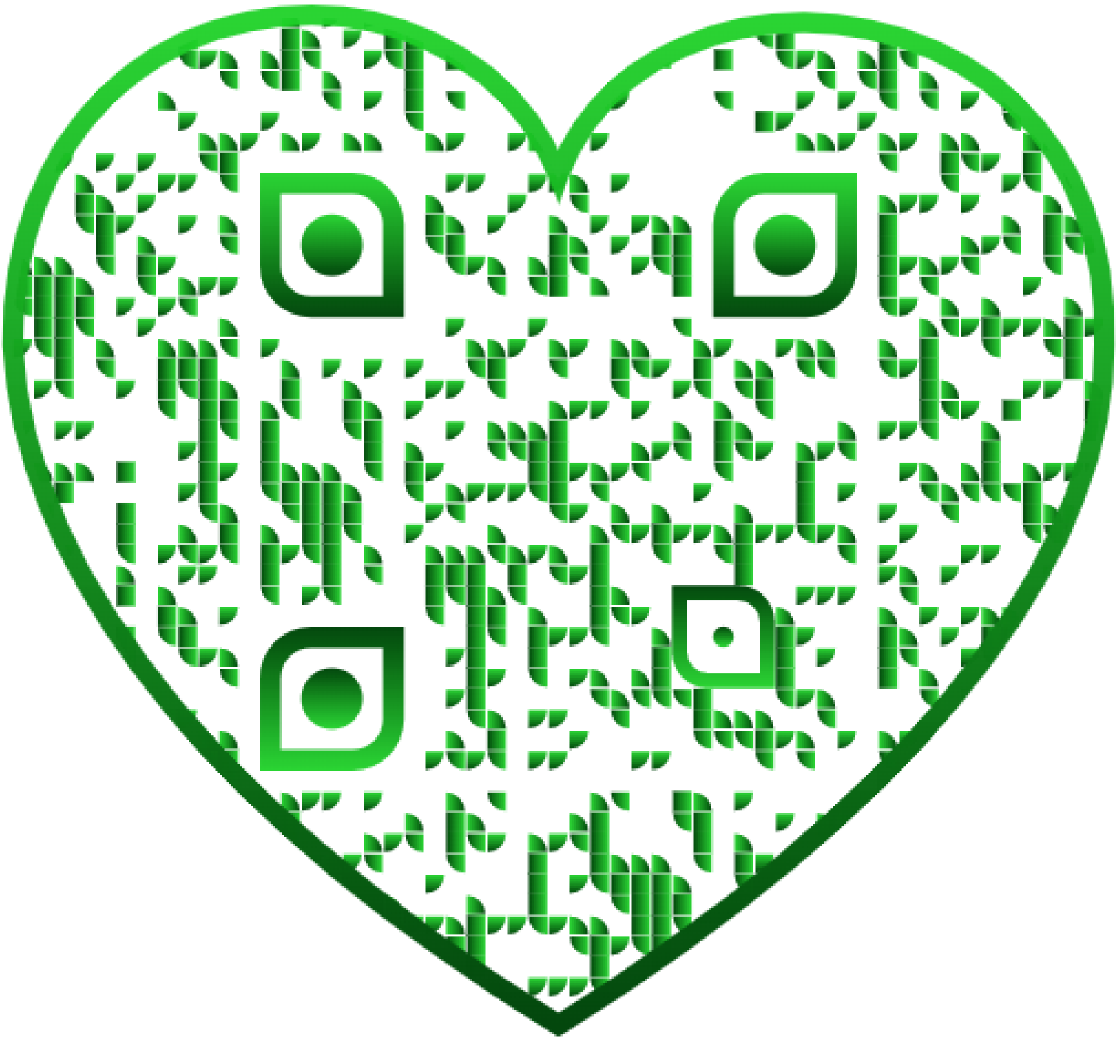
وعندما نضيف CH_3 أخرى يصبح Detoh



وهكذا فنحن كصيادلة نغير في الدواء والمركبات

وهذة التغييرات حولت لنا السم الى مادة مطهرة ثم الى معقم للحلق ثم الى مادة حافظه ثم الى ديتول.
يعني كل حسب الاستبدال

Substitution



في حلقة البنزين مثلاً عندما حولناها الى فينول باضافة (OH) ثم الى مطهر ثم الى معقم حلق

ثم مادة حافظة ثم الى ديتول.

الذي خلاه معقم او غيره في الاساس هو ال (OH) وهي تسمى المجموعة الوظيفية

المسؤولة عن الفعالية تسمى في الصيدلة SAR

SAR ← معناها Structural - Activity - Relationship

لذلك ال OH تعتبر مقدسة فإذا أستبعدناها أو شلناها ضاع الدواء كاملاً واصبح بلا قيمة أما البقية فهي من أجل ال duration وال lipophilicity فقط لا غير مثلاً ال CH_3 اذا شلناها عادي وال Cl كمان اذا شلناها عادي لان الفعالية لا تتأثر وانما فقط الذي يتغير هو ال dose تزداد مثلاً بدل ما كانت ال dose حبة ترجع حبتين و بدل ما تكون حبتين مثلاً ترجع ٣ حبات ولكن الفعالية لا تتأثر لان ال Cl و ال CH_3 ليست المسؤولة عن التفاعل او الفعاليه وانما ال OH

لما تزيد الحركة يعني ان ال lipophilicity ← قلت لان احنا شلنا مثلاً ال Cl او ال CH_3 لانها تزود ال lipophilicity فلما شلناها أصبح الدواء polar يعني يخرج بسرعه فبالتالي تزداد حركته.

لما تقول pharmaceutical معناها ان احنا نتكلم على ال structural وعلى ال bioavilability ونتكلم على مصطلحات ونتكلم على agonist & antagonist ونتكلم على حاجة إسمها SAR ونتكلم على المجموعات الوظيفية (مثلاً لو شلنا OH ضاع الدواء)

ال OH نسميها SAR ومعناها structural-activity-relationship

structural-affinity-relationship

والكيميا تتكلم عن هذا ↑ كله

يعني نتكلم عن علاقة ال kinetic بال dynamanic ونتكلم على ال safety وال stability ونتكلم عن تحضير الأدوية.

وال pharmaceutical ايضاً تعتبر كيمياء المجموعات الوظيفية هي علاقة الكيمياء بالفعالية و هي علاقة الكيمياء بالحركية هي علاقة الكيمياء بفعالية الأدوية.

BIZRS

سؤال يقول / لماذا شركة الأدوية كل فترة تنزل دواء جديد ؟!!

الحل: تنزل كل فترة دواء لعدة اسباب منها :-

١- المقاومة ٢- الآمان (مثلاً هل يعمل صرع او يسبب مرض اخر او لا)

٣- side effects ٤- مرض جديد (إنفلونزا الخنازير او غيره)

الدواء هو بالاساس مادة كيميائيه تنقص الزائد أو تزيد الناقص للمحافظة على التوازن.

chemical sabstance decrease the increased or increase the dicreased to maintane the balance.

وبالتالي الشركه تنزل دواء منها لتحسين العلاج او معالجة مرض جديد او الـ Safety حق الدواء و بسبب المقاومة او للتخلص من بعض الاعراض الجانبية.

وملخص هذا كله عشان نوصل لدواء يكون (safe - effective)

(كل الشركات تتنافس عشان توصل لدواء effective و safe

(يعني الكيمياء حقنا كلها عشان نطلع دواء فعال وآمن. آمن معناها اقل أعراض جانبية)

من المهم معرفة ارتباط الدواء بالمستقبل و الدواء قد يرتبط بالمستقبل على شكلين

irreversible

reversible

الآن نستطيع ان نعرف الدوائية :-

تصميم ← تطوير ← تجربتها على فئران ← نقل ← توزيع ← تهديف

design → development → action → transport → distribution → targetting

سؤال ماهو الـ target ؟؟

الـ target هو الـ receptor والـ receptor هو عبارة is protien موجود إما في الـ cell membrane او داخل الخلية في الـ DNA او قد يكون إنزيم وهذا الانزيم إما يكون داخل الخلية intracelular او خارج الخلية مثلاً في الدم مثلاً lypase او انزيمات اخرى.

Day / /

سؤال ماهو تعريف الـ lead ؟!!

هو أول دواء يتم اكتشافه وطلعوا منه أدوية حديثة

← الأب ← الابن ← أحفاد

مثال توضيحي أب ← إبن ← أحفاد

lead ادوية جديدة طلعت

أمثلة على الـ lead

① المورفين ② سلسليك أسيد ② إريثرومايسين ③ بنسلين G

① morphine ② Salicylic acid ③ Erythromycin ④ penicillin G

(من كل مجموعة تم اكتشافها معانا دواء إسمه lead compound

معناة الـ lead هو دواء عنده كل الـ desired pharmaglogical effects ومن خلاله حضرنا أدوية مشابهه.

مثلاً عندنا الـ morphine طلعنا منه methadone و tramadol و bebeerine

الـ Erythromycin طلعنا منه clarythromycine وغيره.

فالأدوية الجديدة كلها طالعة من الـ lead.

نحن كصيادلة كيف نلعب بالدواء!!!

مثلاً اعراضه الجانبية متعبة نرجعها أقل اعراض جانبية.

ومعانا ادوية نحن كصيادلة كيف نقلب الفعالية و نلعب بالدواء (بحاجة اسمها

(molecular modification

مثلاً الكوكايين Cocaine

معه 17 ذرة كربون ومعاه 5 acceptor ومافيش معه donar.

ذوبانيته في الماء قليلة جداً لأنه معاه 17 ذرة كربون (عدد الكربونات كثير) و دخوله الى الدماغ عالي والـ lipophilicity عالية

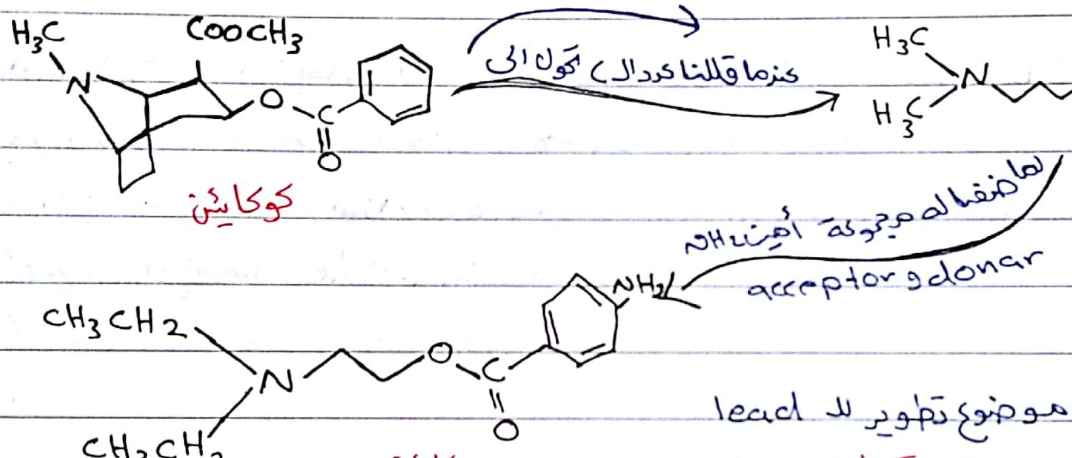
Day / /

هذا الكوكايين يدخل الدماغ وهذا البروكايين هو مخدر موضعي يشتغل (تحت) فلما يكونا مخدر موضعي هذا يعني انه ليست له علاقة بالدماغ.

الكوكايين هذا طلعوا منه lidocaine (ليدوكايين) و procaine (بروكايين) يعتبر موضعي وبالتالي لما كانوا ياخذوا البروكايين الخشاب ضبية كان يدخل الدماغ ويعمل إفوريا مثل القات وأقوى منه وفي نهاية المطاف يعمل إكتئاب

∴ الكوكايين هذا من عيوبه انه يدخل الى CNS فلما يدخل لل CNS ودخوله متعب بسبب اكتئاب (مضر للدماغ ولكنه نافع تحت (يعني نافع كمخدر موضعي))

بما انه يدخل الدماغ ويؤدي الى الاكتئاب فقالوا لو نقصنا كربونه أصبحت كربوناته اقل واصبح دخوله للدماغ ضعيف ولما رجعنا مرة ثانية أضفنا له أمين (NH_2) اصبحنا ضامنين انه مايدخلش الدماغ خالص لاننا اضفنا له acceptor و donar فاصبح البروكايين يعالج تحت كمخدر موضعي ومايدخلش الدماغ.



كوكايين

بروكايين

(لا يدخل الدماغ ويستخدم كمخدر موضعي)

∴ الموضوع هو موضوع تطوير لل lead

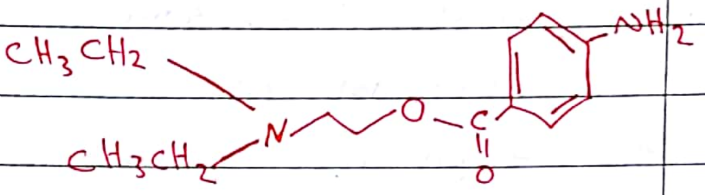
سؤال/ أيهما اسهل تحضيره في المعمل او نروح للبروكايين ؟!!

الكوكايين معقد (حلقة سداسية) ولذلك تحضير البروكايين في المعمل اسهل

وبالتالي اصبح البروكايين مايدخل الدماغ ويعمل CNS واصبح يستخدم كمخدر موضعي بالاضافة الى اننا نستطيع ان نحضره في المعمل.

اذاً الكوكايين lead استفدنا منه وهذا الكوكايين جاء من نبات يسموه كوكا وكأننا كصيادلة نريد ان نقول ان المجموعات الوظيفية هي استر و N وحلقة. اما الذي كان زائد فوق وتحت ليس له أهمية. كوننا حذفنا والفعالية ماراحتش يعني مالهش قيمة.

لكن لو كنا حذفنا وقلت فعالية الدواء فبالتالي الي حذفناه يعتبر اساس يعني اي مجموعة وظيفية نحذفها ويضيع مفعول دواء نقول هذه أساس ولكن اذا حذفنا مجموعة وفعالية الدواء ماتأثرتش ولكن نقصت الجرعة وفقط عادي مايأثرش مثلاً بدل ماكان حبه اصبح حبتين مازالت الفعالية موجودة.



هذا عبارة عن procain

جاءت شركة قالت البروكائين مخدر موضعي والأمايد اكثر ثباتيه وحولوا الـ O-N الى N-H فاصبح long

فجاءت شركة وقالت بما أن الزوج الالكتروني موجود نضيف له HCl وعلا ضفناله HCl (تذهب الـ H الموجبة مع الزوج الالكتروني) والـ البمع الموجب يرجع ملح فتكون ذوبانيته عاليه وأصبح هذا الدواء يعالج Arythmia (عدم انتظام ضربات القلب)
وأصبح الدواء إسمه procainamide

وأصبح بدل ماكان مخدر موضعي رجع
معالج لعدم انتظام ضربات القلب
(anti-arythmia)
الذي قلب الدواء هو الـ HCl والأمايد
خلاه long.

اذاً ١- من البروكائين حضرنا دواء مايخلش الـ CNS

٢- الدواء أصبح اكثر safety

٣- لما أضفناله HCl رجع ملح وأصبح يعالج الـ arythmia فاصبح الدواء من مخدر موضعي الى anti-arythmia.

Day / /

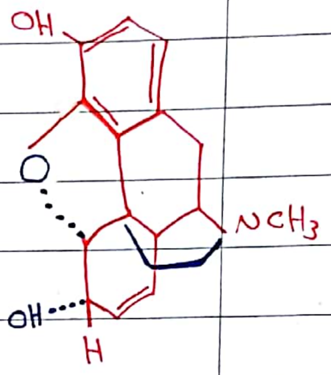
الذي اخترع المورفين هو نفسه الذي اخترع الأسبرين:-

هناك نبتة (في وديان اوجبال إب) لواخذناها وعملنا لها تخريش يخرج منها سائل لزوج حتى تجف هذة المادة و نحطها تحت اللسان لوكان هناك ألم في الإنسان يخف الألم

هذة المادة شديدة (painkiller) ← (تخلي المودكايش في سويسرا!!!)

هذه النبتة تسمى الخشخاش ← (opium)

الـ Morphine



يستخدم في العمليات painkiller مثلاً عملية قطع القدم يُعطى المريض مورفين قبل العملية (فلا يحس ابداً)

في المعمل نطلع منه tramadol و bebeerine للاستخدام أثناء العمليات القيصرية عند النساء)

عيوب الـ morphine اذا زادت الجرعة يعمل respiratory deprition لان المستقبلات Gaba و μ و delta (مستقبلات تسكين الألم) توجد بجانب مركز التنفس فلما يجي الدواء وزادت جرعته تؤثر على الـ respiration وتسبب وفاة للانسان.

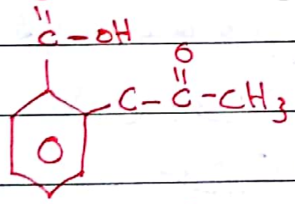
مورفين (مخدر)

ايضاً من عيوبه انه ايضاً يعمل إدمان (addiction) باستخدام الدواء لاكثر من اسبوعين يحصل عند المريض ادمان.

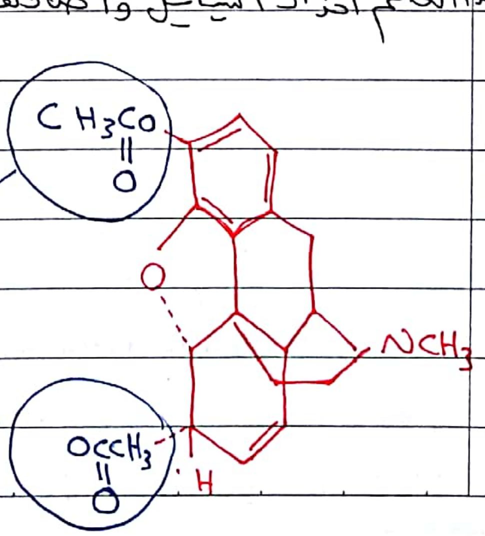
بنفس السنة او بنفس العام الذي اخترع الاسبرين هو الذي أُخترع الهيروين

كيف عمل!!!

قام هذا العالم اخذ الأسيتايل وأضافها بمكانين



أسبرين



المجموعتين الاستايل اي اضافهن للمورفين وأصبح heroin

فالفرق بين المورفين والهيروين هو الاستايل

الهيروين كربوناته اكثر ونسبة دخوله للدماغ أسرع وأسهل

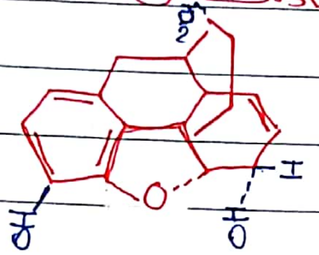
BIZRS

Day / /

الهيروين يتحول الى مورفين في الكبد بعدما الكبد يعمل إزالة الـ acetyle وتزيد جرعته ووزنه

هذا المورفين لو اضفنا له CH3 يصبح مضاد للسعال ويسمى Codaine

وتحول من مسكن ألم الى مضاد للسعال



السولفادين منه يحتوي على

(كودايين - باراسيتامول - وكافايين) اذاً الكودايين ايضاً موجود في السولفادين

ولكن اذا زادت الجرعة فان الكبد يحولها الى مورفين (كيميكال حساسة)

سؤال / كيف تستطيع الكلاب البوليسية على الـ heroin ؟!!

يحطوا الخل عشان يتعرف عليها (مادة الخل) لانه بالرطوبة تتكسر المورفين الى - و +

فيطلع معانا حمض الخليك فتطلع رائحة الخل فيتعرف عليه

حتى الكوكايين مع الحرارة تنضاف OH

ويصبح معانا بنزويك أسيد ولما تنضاف كمان

OH ثانية يصبح ميثانول فيطلع

ميثايل بنزوات تعرف الكلب على رائحة الميثايل

أي الكسجين فوق مع البنزويك أسيد التي تحته

لانه كحول مع حمض يعطي إستر + ماء فكان الناتج

هو ميثايل بنزوات فتعرف الكلب ان هناك

هيروين.

مش مفهومه

الـ morphine

تحوله الى كودايين Codain

المورفين هو painkiller ويعمل respiratory dipretion و يعمل addection بعد اسبوعين

ثانياً المورفين يتحول الى Codain عندما اضافة CH3 ولكن اذا زادت جرعته فهو

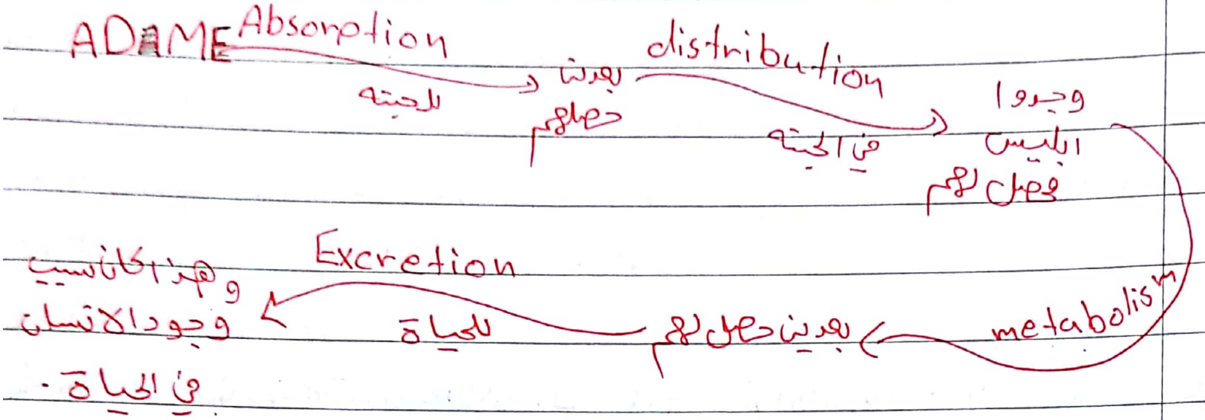
يتحول الى مورفين (وبالتالي ممنوع تعاطي جرعة زائدة من اي دواء يتحول بواسطة

الكبد الى مورفين مثل الكودايين)

الفرق بين ال Kinetic وال dynamic

ال Kinetic هو ما يفعله الجسم بالدواء (إمتصاص - إخراج - ميتابوليزم)

ال dynamic هو ما يفعله الدواء بالجسم مثلاً (رفع الضغط او زيادة ضربات القلب)


ADAME
Absorption
للجنه
بعدين دخلوهم
distribution
في الجنه
وجدوا ابليس فحصل لهم
metabolism
بعدين حصل لهم
Excretion
للحياة
وهذا كانا سبب وجود الانسان في الحياة.

أول حاجة الدواء يحصل له تفكك (disegration) وبعدين يذوب ويحصل له إمتصاص و بعدين يروح للكبد وبعدين يروح للدم وبعدين يتوزع للخلايا والانسجة وبعدين يرجع للكبد وبعدين كلى مثلاً الدواء ال oral (بيراء يروح ← معدة ← امعاء ← كبد ← دم ← انسجة ← كبد ← كلى تانا يحصل secretion.

الدواء يؤخذ بعدة طرق منها ال parenteral وال parenteral كذا أنواع منها IM و SC و IV وعندما يعطى IV الدواء لا يواجه حواجز فيصل للدم بنسبة ١٠٠٪ ولما يكون SC او IM هناك حاجز واحد وهو حاجز العضلة ولكن لما يعطى oral هنالك حواجز منها ال PH والذوبانية والميتابوليزم والامتصاص قد يكون الدواء topical او sublingual او inhalation.

ما معنى drug disolution

معناها ذوبانية الدواء في الاوساط السائلة

(Solubility of drugs in liquid media)

على حسب قد يكون هذا ال disolution في ال GIT او في ال Sublingual ولكن نحن نتكلم عن ال disolution بشكل عام

على ماذا تعتمد ال Solubility

١- PH ٢- partical size (علاقة عكسية)

كلما كان الـ partical size قليل كلما زادت الذوبانية فذوبانية الدواء الذي حجمه بالميكرو أفضل من الملي الآن في العالم بيعملوا على تحضير ادوية بالنانو
نقوم ناخذ الواحد ملي جرام ونرجعه 1000 ميكرو والـ 1000 ميكرو نرجعها 1000 نانو

مثلاً السكر لو كان بالنانو (بيكون توزيعه بالجسم عالي وذوبانيته عالية جداً)
القصدير لو لفينا فيه سندوتش وهو مصنع بالنانو يجلس شهر ما يصلهش حاجة بسبب تقارب الجزيئات - (ما تقربهش لا بكتيريا ولا رطوبة ولا حاجة)
كذلك أجنحة الطائرة الآن بيحاولوا اصناعتها بالنانو عشان لو سقطت فوق بحر ما تغرقش بسبب تقارب الجزيئات.

أدوية النانو مثلاً بدل ما كان الـ HP يرفع الادويه بالملي بشهرين او ثلاثة الادوية الي بالنانو ترفع الـ HP بثلاثة أيام من نوعه وزيادة ذوبانيته وتوزيعه بالجسم.

(لما يكون الدواء بالميكرو يعني انه دواء متميز قوة وعملاق)

ثانياً من العوامل التي تؤثر في الذوبانية هو الـ PH

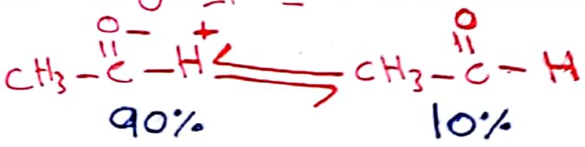
الـ base في الـ base تكون ذوبانيته less والامتصاص عالي جداً
والـ acid في الـ acid تكون ذوبانيته less والامتصاص عالي جداً

فالدواء لما يكون حمض في قاعدة او قاعدة في حمض يكون التأين عالي والامتصاص قليل

مثلاً الاسبرين الغير مغلف عندما يصل الى المعدة يقابل وسط حامضي فيكون التأين صعب ولكن الامتصاص عالي جداً بعكس الاسبرين المغلف لا يتمصص في المعدة ولكن يحصل له تأين بشكل كبير جداً في الامعاء والامتصاص قليل. لان الاسبرين حامضي والامعاء قاعدية فيحصل تأين ولا يحصل امتصاص الا بشكل ضعيف.

مثلاً لو كان معانا دواء ٩٠٪ ionized
unionized ١٠٪

فيحصل امتصاص للدواء الذي هو ١٠٪ وبالتالي يتم تعويضها من الـ ٩٠ وحدات نحافظ على التوازن يعني يتحول الـ ionized الى unionized فتحتاج هذه العملية وقت والدواء الذي لم يحصل له امتصاص يخرج مع الـ stole.



$$CH_3-\overset{O^-}{\overset{\|}{C}}-H^+ \rightleftharpoons CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$$

90% 10%

الـ bioavailability للدواء الذي يؤخذ oral مستحيل تكون ١٠٠٪ يعني لا يمكن للدواء
الـ oral يوصل للدم زي ماهو

لماتجي الحصوات في الكلى كيف تتكون!!!

مثلاً الدواء الحامضي مع الحامضي ← حصوة ممنوع اعطاء ادويه حامضية مثلاً الطفل
ممنوع اعطاءه مضادة floroquinoline او cibrofloxacine او levoflocacine لانها
حامضية فلو حصل جفاف تترسب فضروري تشرب الطفل سوائل. لانه دواء
حامضي في حامضي ما يخرجش مع الـ urine فيحصل له ترسب ويسبب حصوات
لكن لما يكون قاعدة تزيد التأين وبالتالي يخرج ولا يترسب اما الغير متأين
يذهب الى الكلى ويترسب ويسبب حصوات في الكلى. فعشان هذا تزود الماء

- لما يكون الدواء unionized يحصل له reabsorption وليس excecretion
فيترسب ولكن اذا كان في الدم يحصل له امتصاص. absorbtion

فلو مثلاً مريض شرب دواء حامضي زيادة نعادله بقاعدي عشان نتجنب الحصوات

الدواء عندما يتحرك الى الخلية يحصل له absorption والـ absorption أنواع
منها ١- عبر قناة والقنوات لا تصلح الا للمركبات الصغيرة يعني حجمها لا يزيد عن ٤ أنجستروم
٢- passive من اعلى تركيز الى اقل تركيز وهذا يعتمد على الـ lipophilisity
لما يكون الدواء دهن والـ cell membrane دهن يعدي الدواء بالـ passive transport

سؤال / هل الدواء يُمتص بالـ active او الـ passive؟!!
الدواء يعدي passive

سؤال / اذا كان الدواء polar فكيف يعدي من الـ cell membrane وهو دُهني؟!!
اذا كان الدواء يشبه الناقل فهو يعدي عبر الـ cell membrane
مثل الدوبا كيف يدخل الدماغ وهو polar ؟! هو يدخل لانه يشبه الدوبا الذي خلقه الله.

- سؤال / ماهي العوامل التي تؤثر على الـ simple difusion :-
١- الـ lipopliticity ٢- الـ pH ٣- الوزن (علاقة عكسية)
علاقة الـ pH بالذوبانية (لما يكون unionized كذا يعني يعدي عبر الـ cell membrane
ولما يكون ionized كذا يعني ما يعديش عبر الـ cell membrane). الـ uncharged يعدي
الـ cell membrane والـ charged ما يعديش.

Day / /

المريض الذي يأخذ Oral غير الذي يأخذ IV وبالتالي وصول الدواء يختلف على حسب المريض

مثلاً مريض في العناية المركزة توزيع الدواء في جسمه يختلف عن مريض ليس في العناية وهكذا

أيضاً لما نعطيه مع دواء آخر او لوحدة يؤثر على توزيع الدواء مثلاً لما نعطي مخدر للثه هو يمتص الى الدم ولكن اذا أعطيناه مع أدرينالين فهو يظل في اللثه فقط ولا يمتص الى الدم لانه يعمل vasoconstriction (اذا هذه عوامل متأثرة بالمريض)

أيضاً الـ B_{12}

الـ Rbc العدد الطبيعي هو 2 مليون ونص

فالناس الي عندهم نقص في B_{12} صاحب المختبر يشوف ان عندهم plastic anemia فلم نعطي المريض B_{12} يقوم بقسمها و بالتالي يتضاعف العدد ويرجعها طبيعي.

فتحتاج B_{12} لما تكون Macro اما اذا كانت صغيرة زي عديه كادي ينفع

ومن العوامل التي تعتمد على المريض أيضاً انه بعض المرضى ماعندهش الناقل (في شركه الآن نزلت ناقل خاص)

■ هناك عوامل تعتمد على الدواء

١- الـ lipophilicity ٢- الـ ionization ٣- هل هو organic او لا

مثلاً معانا الحديد معانا الـ ferric و ferous فرق لما يكون ferric او ferous

ويا ليت الدواء يكون ferous لان الـ ferric يتاكسد الى ferous

(Ferric) Fe^{+3}

$\big\downarrow O_2$

[redacted]

(ferous) Fe^{+2}

Day / /

لمادني نتكلم كيف الدواء يواجه عدة تغيرات مثلاً الـ pH حق الفم 6 وشوية يعني حامضي شوية والـ pH حق المعدة اثناء الصيام 2 حامضي جداً وفي الايام العادية 4 لذلك بعض الادوية تعطى قبل الأكل وبعض الادوية بعد الاكل وبعض الادوية اثناء الأكل.

الكبد فيه دم كثير جداً

سؤال / اذا كان الدواء يمر على الكبد فيحصل له metabolism فما هي فائدته

ولكن هذا لا يحصل بالواقع فلماذا؟!!

لثلاثة أسباب ١- الميتابوليزم يحصل فقط لجزء من الدواء

٢- فترة بقاء الدواء في الكبد قصيرة وليست كافيه لحصول ايض لكل الدواء

٣- التركيب الدهني يختلف من دواء لاخر

ف هذه الثلاث الحالات تخلي الادوية بعضها ١٠ وبعضها ٢٠ وهكذا

مثل الـ azathromycine حقه الـ bioavilability 30 ليس لان الـ half life حق الدواء كبيرة تصل الى 30 ساعة على حبة واحدة

عندما يتصل الدواء الى الدم اول شيء يلقاه هو الـ plasma والبلازما هو بروتين فيحصل للدواء protien-binding ولكن ليس كل الادوية يحصل لها protien-binding وانما انواع معينة

ماهي فائدة الـ protien-binding وماهو العيب !!!

من فوائده ١- يزيد الـ duration لانه ارتبط بالبروتين

عيوبه:- ١- يعمل سمية

المورفالين معه OH (فينول) اما الاسبرين معه كاربوكسيلك اسيد حامضيه وهو اقوى فلما يجي الاسبرين يعمل ازاحة.

عندما يرتبط الدواء بالبروتين فهذا يعني انه

١- ما يخرجش

٢- لا يتوزع

٣- مايحصلش ميتابوليزم

٤- لا يوبر Action

ماهي مواصفات الدواء كشان يرتبط بالبروتين ؟

١- ان يكون متأين

٢- lipophilic ⟵ كربوناته زيادة

سؤال كيف تستطيع ان تعرف ان الدواء هو protien-binding ؟!

هناك قوانين وقواعد محددة (كندرسها السنة رابعه)

معانا tissue داخلها adepose tissue فلما يجي الدواء يدخل داخلها ويخزن فهو يعمل سمية

مثلاً أدوية حب الشباب (تقريباً معاهم ١٩ كربونة) لابد من ايقاف المعالجه ونفس الفترة التي تم فيها استخدام الدواء مثلاً تم استخدام الدواء لمدة ٣ أشهر فيتم ايقاف استخدامه لمدة ٣ أشهر حتى لا يتشوه الجنين.

BIZRS

①

Day / /

محاضرة دوائية
المحاضرة الثانية

موضوع اخروهو الاهم عبارة عن أيش !!؟

الادوية يحصل لها كمان بقاء في ال adepose أو العضلات ومن ضمنها دواء ال digoxin حتلاقي دواء ال digoxin هذا يأخذوه عن طريق ال IV (injection)

الدواء عرفنا وصوله للدم ويتوزع على الخلايا وعلى حسب طبيعته قد يحصل له تخزين او لا فعندما يحصل الى الكلى إحنا بالفيسيولوجي درسنا انه في الكلى يحصل له تأين و يحصل له secretion فإذا كان شبيه بحاجة خلقها رب العالمين يحصل له reabsorption مثلاً بعض الادوية تشبه حمض اليوريك أسيد عندما تنتبه حمض اليوريك أسيد بدل ما تجي الكلى تعيد اليوريك أسيد تعيد الدواء معه لانه يشبهه

فمثلاً معانا البروبا نسيد يحصل له reabsorption فلو جمعناه مع الأمبسلين مع بعض فهو يزود تركيز الأمبسلين في الدم لانه يعمل على زيادة ال reabsorption بالنسبة للامبسلين !!!

يتم ال reabsorption على اساس ال similarity (تشابه) اذا كان الدواء يشبه حاجة في الجسم يحصل لها reabsorption فهو يعيدها واذا كان الدواء يشبه حاجة اسمها excretion يشيلها من الجسم.

ففي هذه الحاله نلاحظ يحصل إما

1 Drug-Drug interaction ← عن طريق الدم
2 Drug-Drug interaction ← عن طريق الميتابوليزم وهو الاهم
3 Drug-Drug interaction ← عن طريق ال excretion
4 Drug-Drug interaction ← عن طريق ال absorption
5 Drug-Food interaction ← داخل الامعاء يحصل لو تم تداخل للأكل مع الدواء

نلاحظ انه في ال absorption يحصل تداخل وفي الدم -يحصل تداخل وفي الكبد يحصل تداخل وفي الكلى يحصل تداخل

وأشهر حاجة او تداخل إسمه **Drug-Drug interaction I metabolism**

لانه لما نفتح اي كتاب سنحصل انه في ادوية تزيد ال metabolism وادوية تعمل على تثبيط الميتابوليزم فعندما نزود الميتابوليزم يكون الدواء short ويكون اقل سمية و نحتاج نزود الجرعة لانه لما زاد الميتابوليزم معناه ان الدواء inducer اي محفز للانزيمات الكبد.

هناك دراسات وصل لكل دواء ماهو الانزيم الذي يثبطه هذا الدواء وماهو الذي يثبطه مثلاً

معانا كافائين مع نيكوتين يقل الميتابوليزم حنلاقي ان كافائين يحل محل النيكوتين وحنلاقي ال omeprazole مع البلافيكس حنلاقي البلافيكس هو pro-drug سيتحول الدواء من inactive الى active فيجي الإنزيم الذي يكسر البلافيكس وينشط ال omeprazole فيروح يثبطه عن طريق ال omeprazole يجي يمسك الإنزيم فلما يجي ال omeprazole يمسك الإنزيم المسؤول عن تنشيط البلافيكس يقل مفعوله والجلطة تزيد والدواء يصبح مفعوله غير (متغير) وبالتالي اصبح هناك تحذيرات ممنوع أخذ ادوية معينة مع ادوية معينة اثر بسبب التداخل Drug-Drug interaction.

في حاجة اسمها لو دواء دخل الدماغ لابد يكون معه شروط:-

١- ال lipopli city مقدسة (اي دواء ماعندهش lipophilicity مش دواء واي دواء ماعندهش كربونات مش دواء فال lipophilicity هي المسؤولة عن ال absorption والمسؤولة عن ال distribution ومسؤولة عن ال metabolism ولها اهمية في ال excretion ولها اهمية في ال toxicity ولها اهمية في ال protien-binding و لها اهمية في ال storage يعني ال lipophilicity لها اهمية في كل حاجة فتسمى اما hydrophopic او ⟸ lipophilic.

فكيف تقيس ال lipophilicity ⟵ برنامج نطلع log p فنعرف كم.

كيف تقيس مثلاً حط زيت وماء

لما نحط دواء في ال

ماهو اساساً octanol يعني

8 كربونات لما ضفنا له OH

أصبح زيت

فنلاحظ انه لما ياتي الدواء سيتوزع على حسب. مثلاً اذا كان الدواء عنده كربونات زيادة يذهب للزيت وعندما يكون معه acceptor و donar يروح للماء. واذا كان وسط يروح عند الكل

فلما نعمل chek نأخذ الزيت لوحدة والماء لوحدة (الزيت داخله جزء من الدواء والماء داخله جزء من الدواء) تروح عن طريق الـ UV والـ sphectrophotometer نقيس الـ absopance يعطينا تركيز وهذا التركيز عبارة عن log p ← معامل الانتشار وهو عبارة عن تركيز الدواء في الزيت مقسوم على تركيز الدواء في الماء فيعطيني قيمة صغيرة نعمل لها log p

$$\text{Log } p = \frac{\text{con-of-oil (octanol)}}{\text{con-of-water}}$$

يعني مثلاً لو معانا بودرة ونشتي نتأكد اذا هي منومة او لا يعني تدخل الدماغ او لا اذا نام الشخص معناها انها دخلت الدماغ وأثرت فيه فعشان نتأكد نشوف قيمة logp

فإذا كانت قيمته اقل من 2 ← يعني polar

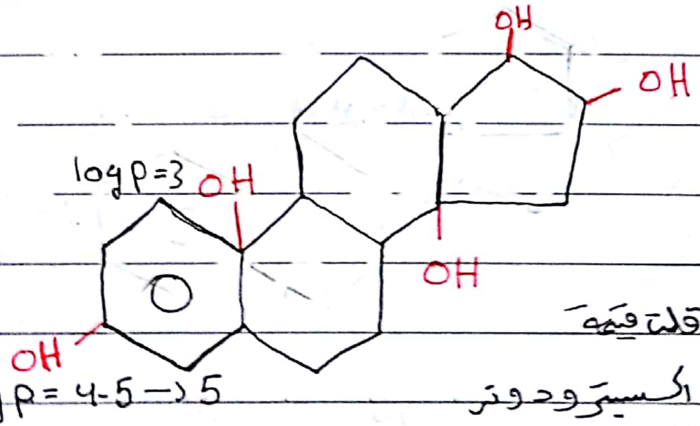
طلعت 5 ← يعني lipophilic يدخل الـ CNS يعدي الـ BBB

لو طلع 6 ← يعني اصبح زيت يعني فازلين يعني من 6 فما فوق يصبح زيت.

احنا حددنا 5 يعدي واذا كان قريب الاثنين مثلاً 1.9 او 1.8 او 1.7 يعدي اما اقل مايعديش

مثلاً لو نشتي نخدر شخص ومعانا Ether (إيثر). الايثر حقه logp = 9.8 فبالتالي لا يؤثر ومعانا مثلاً chloroform (كلوروفورم) الـ logp حقه = 1.9 فبالتالي يخدر. ومثلاً معانا الـ halothane (هالوثان) حقه الـ logp = 2.3 فبالتالي يخدر

هذا المركب الـ logp حقه = 7 فلما أضفنا له OH قل logp



يعني كلما زودنا OH كلما قلت قيمة الـ log p يعني لو في الستيرودوتر زيادة عتكون قيمة logp أقل

يعني كلما ضفنا OH تقلل logp وكلما قللنا الـ acceptor والـ donar كلما زودنا logp وهذا هو عملنا.

مثلاً الـ antihistamine أول شركة نزلته كان يعمل نوم لأنه يدخل الدماغ جاءت شركة ثانية أضافت OH فاصبح الدواء مايدخلش للدماغ ومايعملش نوم.

اذا اوجدنا دواء logp حقه مثلاً 0.25 (ربع) دخل الدماغ فماهو السبب ؟!! (لأنه مشابه لحاجة خلقها رب العالمين مثل الـ α-methyl doba حقه الـ logp يساوي 0.5 ولكن لأنه يشبه دوبا الطبيعي الذي خلقه رب العالمين فيعدي.

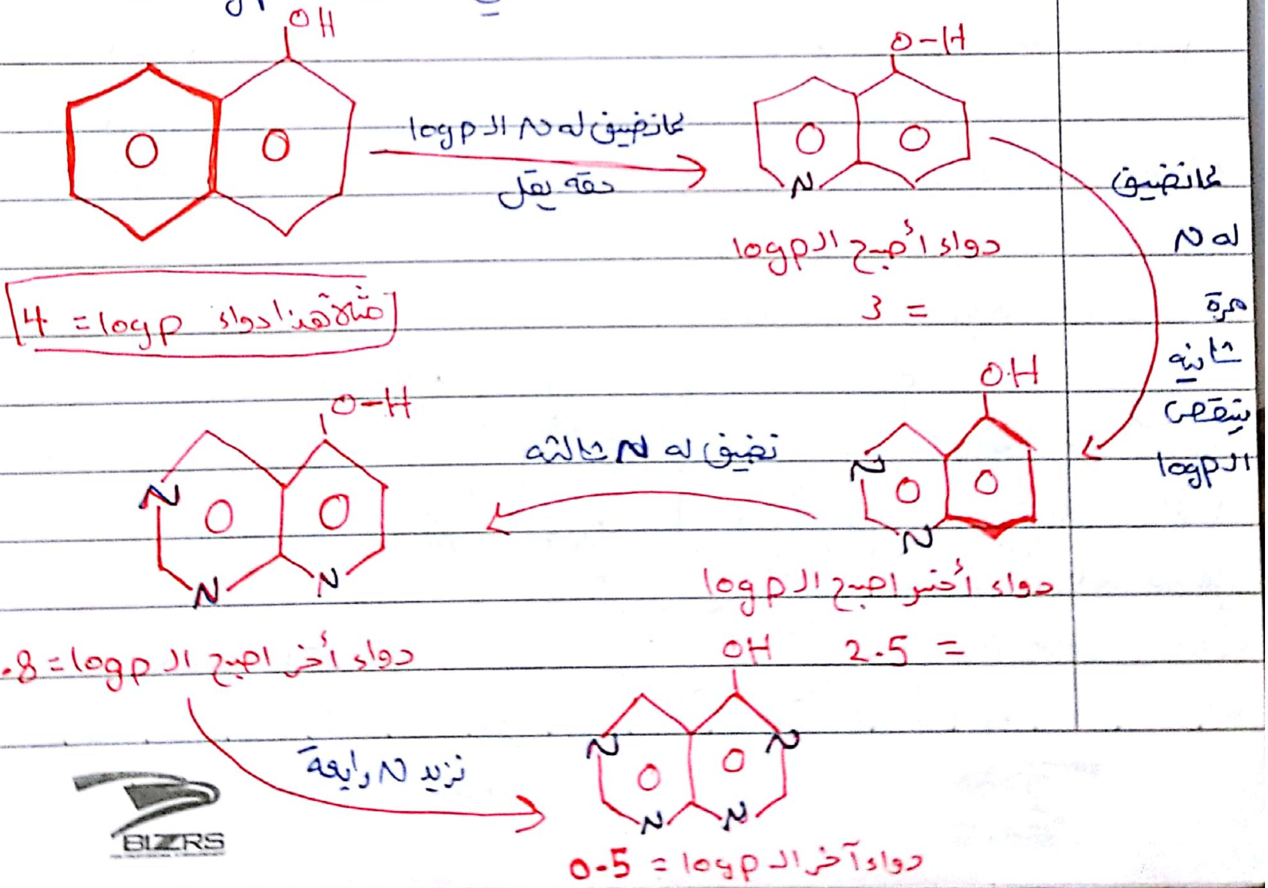
احنا الآن نستطيع ان نقول ان الدواء يعدي كبر الـ central nervous. اذاً الأدوية التي تعالج النوم والاكتئاب كلها حقها الـ logp من 2 الى 5 ، يعني لاحد الحشه مازال يعدي ولو بكمية قليلة.

مثلاً معانا diazepam حقه الـ logp = 2 ← 5 . أدوية الاكتئاب من 2 ← 5

- كيف نستطيع انا نجزم ان الدواء يدخل الـ CNS او الدماغ ؟!!

نستطيع انا نجزم بذلك اذا كان الدواء زيتي (أغلب ادوية الحالات النفسية كمثل)

هناك قواعد معينة مثلاً لو معانا دواء تشتي الـ logp :-


OH
مثلاً هذا دواء logp = 4
لما نضيف له N الـ logp حقه يقل
O-H
N
دواء أصبح الـ logp = 3
لما نضيف له N مرة ثانية يتقص الـ logp
OH
N
دواء أخر اصبح الـ logp = 2.5
نضيف له N ثالثة
O-H
N
دواء أخر اصبح الـ logp = 1.8
نزيد N رابعة
OH
N
دواء آخر الـ logp = 0.5

يعني نصمم أدويه بحيث ان احنا نحاول ماتخليهوش يدخل الدماغ بحيث بدل ماكان IM يرجع IV.

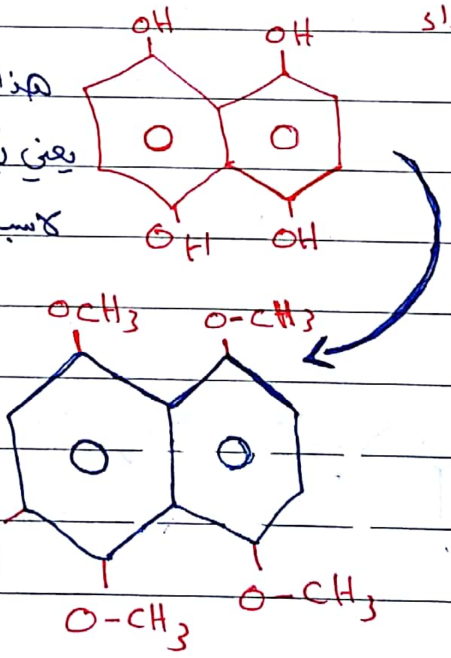
ولما نجي نصمم ادويه نخلي الحلقات زي ماهي وندخل عليها مثلاً حلقة بايريدين نرجعها بايريميدين وهكذا لان الدواء كما كان the same مع اختلاف إضافه اذاً يصبح منافس.

نصممنا من ال pyridine ٤ أدوية نفس ال size ونفس عدد الحلقات ولكن بس دخلنا على الحلقة acceptor واصبح مايدخلش الدماغ وال logp يقل فنستفيد منه مثلاً مايكون الدواء منافس فيدخل للدماغ ويعمل اعراض جانبيه فلما ننزل دواء logp حقه اقل يعني مايدخلش الدماغ بهذا تكون عالجنا الأعراض ونزلنا دواء منافس

مثل الكوكايين نحن نحتاجه فقط مخدر موضعي يعني ماتشتيش يدخل الدماغ فننقص حقه ال logp ونزيد ال acceptor وال donar وبهذا تكون عالجنا المشكله ونزلنا دواء منافس

مثلاً معانا دواء

هذا دواء حقه ال log p = 0.5 ذائب زيادة يعني يُعطى IV فلو تشتي تخليه يدخل الدماغ لاسباب علاجية ندخل له CH_3 ونرفع logp



ندخل له CH_3

فطلعنا logp = 4 الى 3 فبالتالي يدخل الدماغ لما فككناه وعملنا CH_3 go reaction.

الدواء سمه

⑥

Day / /

isothi-thinoides

■ لاي دواء يعطى orall هنالك 5 قواعد اذا ماتطبقتش ال 5 القواعد لا يمكن للدواء ان يُعطى Oral

١- يكون logp < 5 (تكون قيمة ال logp اقل من 5)

يعني القواعد هي 5■5■500■10■10

١- ال 5 الاولى يكون logp < 5

٢- ال 5 الثانية يعني يكون ال donar تكون < 5

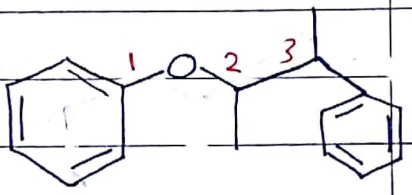
٣- ال 500 يعني الوزن الجزيئي حق الدواء 500> (اعلى وزن من 350 - 400)

٤- ال 10 يعني ال acceptor 10> acceptor

٥- ال 10 يعني ال singl bond لو زادت على عشرة يعني تكون ال bioaviability حق الدواء قليل ولو كانت اقل من عشرة يعني ال bio aviability عالية.

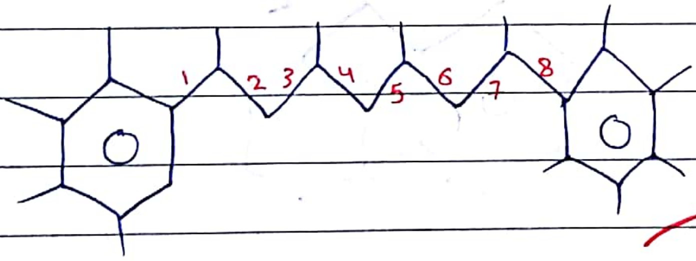
Rotatabl bound

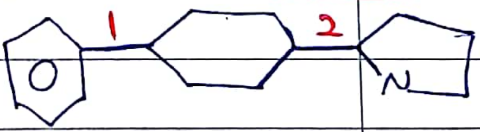
- لا تزيد عن 10 لو زادت الدواء يبقى يتحرك ما عد يمتص ويخرج مع ال stole



معانا 3 singl bond اما ال double مانعدهاش وبالتالي عدد ال single bond اقل من 10 وبالتالي يعطى orab بشكل جيد.

لما يكون معانا sing بالطرف لا نعد بس نعد مابين الحلقات 8 روابط فرديه وبالتالي يعطى oral





اذا جاء معانا حلقة ما نعد single في من الكتب تقول نعد ■ مابين الحلقات ونخلص.

اذا اختل اي شرط نعطيه حقن (حتى ولو شرط واحد)

لا يوجد دواء أليفاتي ماعدا ادوية ال T.B.

دوائية محاضرة 3

الدواء عندما يصل الى الدم له قواعد معينة (اذا كان non polar فانه لن يصل 100٪ بسبب حواجز منها ال solubility تعمل حاجز ومن ضمنها ال metabolism تعمل حاجز وايضاً من ضمنها ال stability حق الدواء تعمل حواجز وايضاً من ضمنها طبيعة القرص او الكبسولة نلاقي انها ايضاً تعمل حواجز وهذه الحواجز كلها تعيق ال bioavailability حق الدواء.

ال bioavilability معناها تركيز الدواء في الدم

فلو احنا اعطينا الدواء IV ما فيش حواجز ولكن IM هناك حواجز (حاجز العضلة) ولكن اذا اعطيناه oral هناك عدة حواجز (pH وتأين وميتابوليزم....

لما يصل الدواء الى الدم يحصل له توزيع

فبالتالي الدواء عندما يصل الى الدم معه حاجتين

① معاه protien-binding

② ماعاهش protien-binding

ملاحظة ليس كل الادوية معاها protien binding وانما النسبة فيها فقط وحتى على مستوى الادوية اللي معاها protien-binding نلاحظ ان النسب تكون متفاوتة

فمثلاً معانا [redacted] [redacted] سيفترياكسون معاه ارتباط بالبروتين ولكن ليس بقوة الاسبرين

مثلاً نلاحظ بعض الاطفال بعد الولادة يكونوا عندهم صفار Jaundice فيقوم الطبيب يصرف له سيفترياكسون وهذا ممنوع

ممنوع صرف ال Cephtriaxone لطفل عمره ايام (neonate) من يوم الى شهرين لان هذا الدواء يزيح البيليروبين من الدم الى الدماغ ويعمل تخلف

ملاحظة اقوى الادوية في موضوع ال protien-binding هي (warfarin and Aspirin

BIZRS

حاجي نتكلم على ال Distribution للجسم بشكل عام

فمثلاً لو كان وزن الجسم 72 كيلو ← 42 لتر ماء

42 لتر ماء هذا موزع لقسمين

Intracellular
27 لتر

Extracellular
15 لتر

Intravascular

Interstatial

من هذا كله نستنتج نوصل لان الدواء لابد ان يكون جزء منه polar على اساس يذوب بال 42 لتر ماء، وجزء nonpolar عشان يدخل ويمسك داخل الخليه.

سؤال/ ليش ال Aspirin يعمل على ازاحة ال warfarin ؟!

لان ال Aspirin حامضي بينما (كربوكسيل) أما ال warfarin OH فينول فيقوم ال Aspirin بزيح ال warfarin من الدم ويعمل لـ toxicity.

الدواء لما يُفقد مع الكلى ماعد يرجعش ولما يفقد مع الكبد كمان ماعد يرجعش لكن في حالة ال adipose هو يخزن لفترة أطول ولكنه يسبب toxicity.

Metabolism → Irreversible
excretion → Irreversible
storage → reversible
protien binding → reversible

دواء يظل في الجسم لفترة اشهر دواء اسمه Isotretinoid وهو دواء
يستخدم لحب الشباب . وهو الدواء الوحيد الذي يعطى per kg يعني يحسب
وزن الشخص

هناك بروتين ال albumine قاعدي يرتبط مع ادوية حامضية.
وهناك ايضاً acid-glycoptien حامضي يرتبط مع ادوية قاعدية.
وهناك بروتين ال lipoprotien متعادل.

اكثر بروتين في الدم هو ال albumine اكثر من 50٪

مواصفات الدواء عند ما يكون مربوط بالبروتين .

1) No metabolism
2) No secretion
3) No interaction with receptor.

تستفيد من ال protien-binding في ال storage يعني
تخزين الادوية في الجسم لفترة كبيرة

*** Neutral fat :-**

هناك ادوية مثل ادوية حب الشباب و فيتامين A و مشتقاته مقصورة كل
ال neutral fat

*** Excretion :-**

الدواء بمجرد ما يكون polar يخرج وفي حالة كانت الدواء يشبه حاجة
خلقها رب العالمين مثل حمض اميني او غيرة قد يحصل له reabsorption

دخول الدواء وخروجه .

الدواء دخل المعدة إذا كان حامضي فهو يمتص في المعدة ← في حالة دخل الامعاء وكان حامضي فانه يتأين وأصبح في هذه الحالة ionized ← يصل للكبد ويحصل له metabolism و ← يصل للدم ويرتبط بالبروتين ← اذا كان كثرة قابلية ممكن يدخل ال BBB (lipophilic ← logp 2-5) ← للخلايا ← للكبد ← اذا كان كثرة قابلية يخرج في الكلى خرج ← واذا ماكنذهش قابلية يرجع الى الكبد والكبد يحوله الى كلى.

الخواص الفيزيائية

① التأين ② ال lipophilisity ③ ال Hydrogen ④ M.wt ⑤ Single bond

مخدرات تشوف دواء متأين عليه اشارة + يعني ما يدخلش الدماغ بالخالص

لو مثلاً شخص اخذ دواء وكثرة الم في القدم فلما يأخذ الدواء هذا الدواء سوف يذوب في ال GIT وهذا حصل له تأين يمتص الى الامعاء ثم الى الكبد وبعدين الى الدم بعدين قد يدخل الدماغ في حالة كان logp من 2 الى 5 وقد يروح الكلية اذا كان polar قبل الكلية الدواء يروح للخلايا فمثلاً لما يعالج القدم لما ينقل الدواء مع الدم يروح للكبد فيحصل له نصه metabolism فمرور الدم على الخلايا والتكرير يحاول يسحب الدواء و يوديه الى الكبد والكبد يحوله الى كلى ويخرج

اما اذا كان الدواء يروح كلى على طول تلاحظ انه جزء منه يروح كبد وجزء منه يروح كلى فتلاحظ ان حركته في الجسم قليلة ولكن اعطائه كميات كبيرة.

BIZRS

التأين :-

الذوبانية نوعين

تأين

(polarity) acceptor و donar

(حمض او قاعدة)

الحامضية والقاعدية تلعب دور كبير جداً في الفعالية

سؤال / ماذا نستفيد من التأين :-

١- الـ Solubility

٢- الـ absorbtion

٣- الـ protien-binding (تؤثر) protien-binding معاه

مواصفاته اما يكون ionized حمض و قاعدة و lipophilic

٤- Elemination

الحمض في الحمض high absorption و ionized [redacted] less

الذي يعبر عبر الـ cell membrane هو الـ unionized ويكون noncharged

لما يكون معانا دواء حمض في حمض يعني حامضي في المعدة

هذا الدواء يكون

1) ↓ ionized

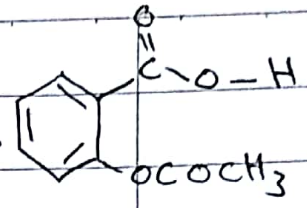
2) ↑ lipophilic

3) ↑ noncharge

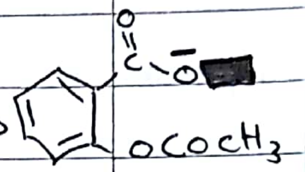
4) ↓ charge

5) ↑ absorption

لما يكون الشخص صائم الـ pH حق المعدة يكون 2 ولما يكون الشخص غير صائم يكون الـ pH 4 لذلك هناك ادوية تصرف قبل او بعد الاكل بحسب الـ pH الذي يناسبها



Aspirin (غير متأين) ← لا يحصل له امتصاص



Aspirin (متأين) ← سيتحول الى غير متأين عشان يعوض الامتصاص وبالتالي
يحافظ على التوازن

كل الأدوية معاها Ka او معظمها

سؤال / متى يكون ال pH = pKa ؟!

عندما يكون المتأين 50 والغير متأين 50

- لما يكون ال pKa = ٤ يعني ان الدواء بيكون 50 - 50 في المعدة بعد الأكل
- لما يكون ال pKa = 8 يعني ان الدواء يكون 50 متأين و 50 غير متأين في الأمعاء
- لما يكون ال pKa = 7 يعني ان الدواء يكون 50 متأين و 50 غير متأين في الدم
- لما يكون ال pKa = 6.8 يعني ان الدواء يكون 50 متأين و 50 غير متأين في الكلى

في ال pKa كلما كان البسط اعلى كلما كان التأين أقل في هذه الحالة عندما يكون التأين 50 الى 50 معناه ان ال pH تساوي ال pKa

لما يكون التأين 50 الى 50 افضل من 80 الى 20
متأين ↓ غير متأين ↓

لكن لما يكون الدواء من 20 الى 80 يكون أفضل من 50 الى 50.
متأين ↓ غير متأين ↓

يعني كلما كان نسبة ال unionized اعلى كلما كان أفضل لان الامتصاص يكون عالي

المركب unionized ← معناها noncharge ← معناها lipid ← معناها
↳ absorbable

دواء حامض في المعدة
1) lipid form ↑
2) nonchange ↑
3) absorbtion ↑
4) unionized ↑

الدواء الذي لا يذوب لا يمتص

ماذا نستفيد من التأين :-

① نستفيد من التأين في الذوبانيه ← (لا يذوب لا يمتص)
② ال protien binding
③ Excretion
④ ارتباطه مع ال receptor
⑤ يعدي ال BBB لانه يعتبر nonpolar ولكن اذا ما عبر ال BBB وهو polar فهو يشبه حاجة خلقها ربنا بالسين

- ال salicylic acid هو حمض تأينه في المعدة ضعيف وامتصاصه 52 واما في المعدة كا او 18 لانه حامض وبالتالي حصل له تأين في الامعاء فاصبح امتصاصه اقل
- ولو معانا مثلاً دواء قاعدي فان ال pka له في المعدة = صفر لانه يتأين بشكل كبير وامتصاصه يكون قليل جداً

سؤال في الامتحان / كيف الدواء الحامض يمتص ؟!!

when part of unionized is absorbed some of ionized is converted to unionized form to maintaine equillbrium

سؤال / لماذا جزء من الدواء الحامض بالامعاء بالرغم من انه متأين يمتص ؟!!

لان الدواء الحامض لا يتأين بشكل **كامل** لانه حمض ضعيف لان ال unionized القليل يمتص فيعوضه ال ionized وهكذا ويأخذ فترة 5 ساعات

ال lipophilicity

مقدمة اي حاجة في اجسامنا هي معتمدة عليها من امتصاص و distribution و metabolism و excretion و toxicity و storage وايضاً elemination (اذا الدواء مابش معاه lipophilicity ماهوش دواء -

كيف تقيس ال Lipophilicity

لو معانا دواء too lipid ذوبانيته ضعيفه وامتصاصه ضعيف ومفعوله معقول

لو افترضنا ان ال log p حقه 5 معانا حالتين. اويكون log p اقل

① اما يذوب ويتم امتصاصه ولو بنسبة بسيطه فيكون توزيعه للانسجة عالي وسميته عاليه

ل protion binding soluble

- toxicity

تعطيه لعلاج ال GIT في حاله ال paralysis لانه ذائب فلا يمتص عبر الخلايا فيعتبر موضعي

② يكون ال logp حقه عالي ومايذوبش (فازلين) (Insoluble)

الادوية يجب ان تكون افضل شي hydrophilic و hydrophopic بنفس الوقت ولكن نسبة ال hydrophopic اعلى

لما نجي نصمم ادويه مثلاً معانا دواء steroid حقه ال $\log p = 9$ عالي جداً يعني زيت في هذه الحالة بدنا نقلل ال log p نضيف له OH (acceptor و donor) ولما يكون معانا دواء حقه ال $\log p = 0.5$ ونشتي نزيده نضيف CH_3

partition coefficient

معناها معامل التوزيع او الانتشار
يعني اذا طرحنا الدواء ما بين الزيت والماء فانه سيوزع بحسب قابليته
هل هو lipophelic او hydrophilic وبعدين نقيس تركيز الزيت
ونقيس تركيز الماء ونقسمهن وناخذ log - فيطلع الناتج من
2 الى — 5

التجربة اخذناها [redacted] زيت ال octanol لانه معه 8 كربونات ومعاه
OH يشبه ال cell membrane ورخيص واسهل العمل بي هذه هي
مواصفات ال octanol

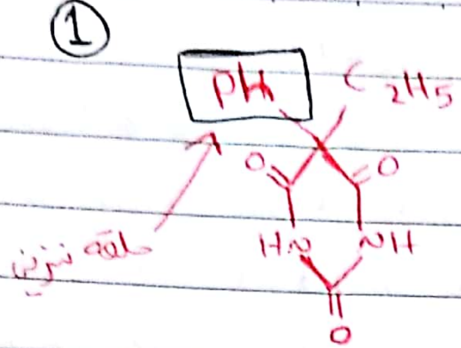
لما يكون معانا دواء مشحون مثل الادرينالين فانه لا يدخل الى داخل الخلية
وانما يشتغل في ال cell membrane ولكن اذا كان مثلا اربع حلقات
فانه يصل الى DNA .

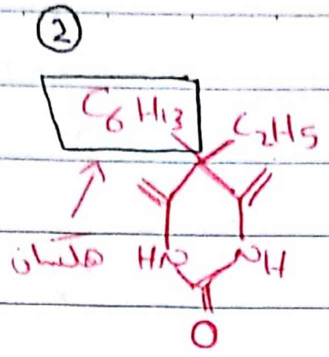
لما يكون معانا ① log p=1 ، ② log p=1,9 ، ③ log p=2-3 منو
اكثر واحد يدخل الدماغ ؟!
اكثر واحد يدخل هو 2-3 (ادوية الوهم وغيرها ...)

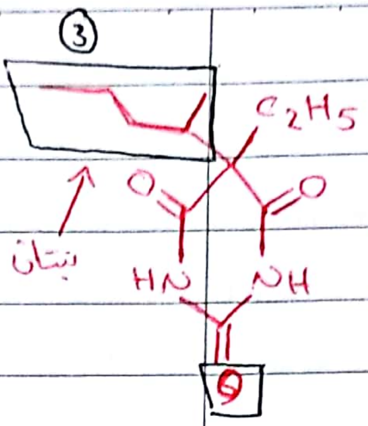
لما يكون ال log p قريب من ال 2 يدخل مثلا 1.9 يدخل
ولو كان معانا 1.5 دخل الدماغ وهذا يعني انه فيه حماية خلقها
رب العالمين

١٥

Day / /

①


②


③


اي من الادوية السابقة يدخل الدماغ؟!!

اكثر دواء يدخل الدماغ هو الدواء الاول لان حلقة ال PH ← فينايل ما تكسرش سريع وبالتالي log p حقها مناسب

اما الدواء الثاني معاه هكسان والثالث معاه بنتان وهي اليفاتيه هذه المجموعات تخرج بسرعه وبالتالي log p حقها قليل فما تدخلش الدماغ

اما البنزين معاها resonance كالي و stability عاليه وكسرتها صعبة و log p بالتالي مناسب عشان تدخل الدماغ

عشان تزود ال log p يا تزود الكربونات يا تنقص ال donor و acceptor

عندما يكون معانا N و O تعتبر كستير فيقل log p ولكن اذا كانوا جنب بعض (تزداد lipophilicity يعني يزيد log p) لان ال O لما تكون قريبة من ال O تقوم تسحب الزوج الالكتروني من ال N وبدل ما كان معانا 2 acceptor يبقى معانا واحد فبالتالي يزداد log p.

ايش تغير ال lipophilicity

1) استبدال الهيدروجين بهالوجين تزداد ال lipophilicity.
2) باضافة ال OH تقل ال lipophilicity
3) استبدال كيتولون بكربوكسيلك تزداد ال lipophilicity.
4) ولما نضيف O جنب ال N تزداد
5) تغير الكيتولون بالبنزين تزداد

يعني عشان نغير ال lipophilicity إما بواحدة من الخمس الطرق الاولات او نزود كربونات ونقلل acceptor و donar .

ال molecular wieght

أحلا وزن جزيئي هو من 350-400 ولكن اقل من 500 مسموح.

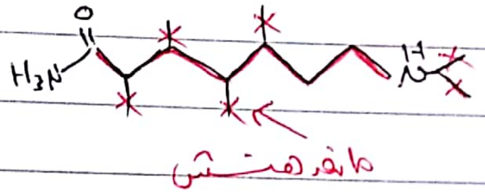
donar ⟵ 5

acceptor ⟵ 10

Single bond

تكون ال Singl bond اقل من عشرة

وال single اذا كانت في الطرف او متفرعه للاعلى والاسفل ما نعدهاش

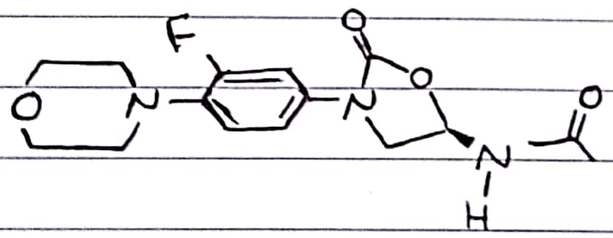


=> 7 single bond.

كلما نقصت ال Singlebond كلما زادت ال bioavilability

لان الدواء يكون مستقر اكثر وثباتيته عالية وارتباطه بالمستقبل يكون انسب ولكن لما يكونوا ال single كثير الدواء يتحرك بكثرة وبالتالي ارتباطه بالمستقبل يكونوا أقل.

في الامتحان ال log p وال M.wt موجود وعلينا نطلع ال acceptor و ال donar وال single من رسمها



- M.wt = 323*
- log p = 4

acceptor = 8 ال F تدخل ضمن ال acceptor

Donar = 1

Single bond = 4

فالدواء يعدي ال BBB

لو كان معانا دواء معاه 5 acceptor ولكن مايش معاه donar نديه IM

ولو كان معاه مثلاً 15 ـــد acceptor و 5 ـــد donar نديه IV

كيمياء دوائية

المحاضرة الخامسة.

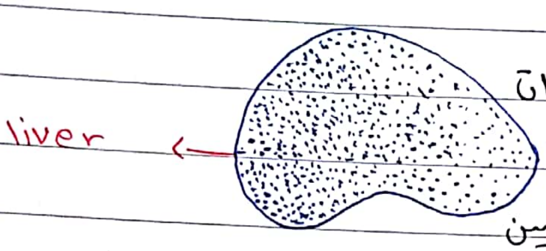
* الدواء يعمل او يحصل له metabolism ← الاستخدام الطويل للدواء يؤدي الى:-

desensitezition ١- تنشيط تنشيط تثبيط ويسمى down

Senselization ٢- تثبيط تثبيط تنشيط و يسمى up

ال METABOLISM

- من اهم المواضيع في الصيدلة.



خلق رب العالمين الكبد فيها حبيبات هذه الحبيبات

هذه الحبيبات فيها Microsomal enzyme

هذه الـ microsomal enzyme خلق رب العالمين

العالمين فيها مستقبلات تقوم بالأكسدة ومن ضمن هذه الـ microsamal enzyme التي

خلقها رب العالمين. من ضمنها واهمها واساسها Cytochrom B-450

وسمى 450 وذلك لان الطول الموجي له هو 450. وهذا النوع منه 270 نوع مثلاً منه

2A2
Cytochrom 2A1 و Cytochrom 2AB يعني حرف ورقمين وهكذا.

- وصلوا هذه الايام الى ان عرفوا كل دواء ما هو الانزيم وما نوع السيتوكروم الذي يقوم بعمل metabolism لهذا الدواء.

بشكل عام تم تقسيم الـ metabolism الى نوعين

Phas I (1)

- يسمى ← First pass metabolism

يحصل فيها:
- Oxidation
- Reduction
- hydrolysis

هذه المرحلة سهلة وبسيطة التي يحصل للدواء فيها اكسدة او اختزال او تحلل لأول مرة

Phase II (2)

- يسمى ← second pass metabolism
- يحصل حاجة اسمها ← Conjugation

يعني يرتبط دوائنا بحاجة او مركب اخر يعني يحصل حاجة اسمها Covalent bond رابطة تساهمية يعني رابطة بسكر او حمض اميني او Sulphate وهذه المرحلة متأخرة و تحتاج وقت عكس phase I التي يحصل فيها اكسدة او اختزال او تحلل للدواء لأول مرة.

BIZRS

■ هل يروح الدواء phase I او phase II ومتى يحصل هذا الشيء؟!!

عندما يأتي الدواء حقي مطابق لل phase I يدخل فيها اما اذا كان الدواء حقي مش مطابق لل phase I ينتقل ل phase II وقد ينتقل الدواء أول مرة ل phase II مباشرة اذا كانت مواصفاته لا تسمح بأكسدة او اختزال أو حتى hydrolysis وكان الدواء دهني زيادة ← lipophilic زيادة وبالتالي اذا عملنا له اكسدة لن يخرج وبالتالي يدخل phase II .

هناك قواعد اذا كان الدواء يدخل phase II .

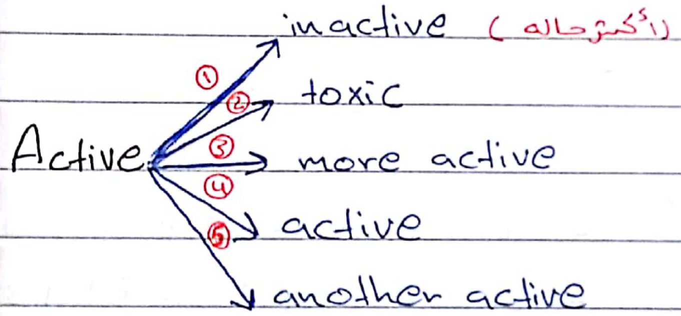
من خلال الدواء نفسه من الممكن ان تحدد هل هو phase II وكمان ممكن تحدد هل هو long أو short وممكن نحدد ال half life هل هو ساعة او عدة ساعات و هكذا.

• بعدين قال في حاجة اسمها حالات الدواء يعني لـ أيش سيتحول الدواء في الحالتين

Metabolism

Phase I

5 حالات لتحول الدواء
يتحول الدواء من Active
الى 5 حالات او اشكال



وهذه كلها تحدث في phase I
لكن اغلب حالة تحدث في phase I هو ان
الدواء يتحول من active الى inactive
هذه اكثر حالة ولكن هناك حالات أخرى
تتكون.

Phase II

حالة واحدة فقط
دوائنا سيتحول الى inactive و
nontoxic بنفس الوقت

Active → inactive, nontoxic

الفارق مابين هذه المرحلة و phase II
انه سيتحول الى حاله واحدة فقط التي هي
يتحول الدواء من active الى inactive
nontoxic

- بعدما قسمنا الـ metabolism درسنا حاجه اسمها drug-drug interaction

وهذه أقوى حاجة في الصيدلة وعرفنا انه قد يحصل تداخل للدواء عن طريق:

① عن طريق absorption

② عن طريق secretion

③ عن طريق الـ metabolism (اكثر حاجة)

④ عن طريق excretion

يحدث تداخل للدواء عن طريق الـ metabolism يعني لو بحثنا عن الـ drug-drug-interation
نلاقي اغلبها اما زودت الانزيم او نقصت الـ cytochrom يعني كله عبارة عن metabolism

في drug-drug interaction معانا حاجتين او حالتين

drug inhibitor	drug inducer
مثبطات	وهي الحاجة الاساس يعني active
يزيد الـ duration فهمنا لانا	وبالتالي يزداد الميتابوليزم والهدم
الميتابوليزم يقل والحركة تقل	duration تقل والحركة تزداد

مثلا لما يكون معانا واحد بيأخذ دواء للضغط حبة واحدة في اليوم وأخذ دواء أخر
زود أنزيمات الكبد فيحصل بالتالي metabolism للاثنين دواء الضغط والدواء الآخر لانه
مادام ارتفعت الانزيمات فيحصل metabolism سريع فيخرج الدواء وبالتالي المفعول يقل ويقل
المريض يعاني من الضغط) اذاً هنا حصل تداخل دوائي لأنك انت تاخذ دواء وتلاقي مريضك
مايستجيبش للدواء هذا السبب لأن الدواء الاخر عمل inducing ← حفز انزيمات الكبد

- كيف نعرف ان الدواء inducer او inhibitor ؟!!

نعرف عن طريق الأعراض نروح نعمل فحص كبد فنلاقي انزيمات الكبد بشكل عام مرتفعة لأن الدواء
الاخر رفع الانزيمات.

معانا ادوية ترفع انزيمات الكبد بشكل عام.

يقلك أكثر مدة للدواء حق الباربيتول ← اقوى مفعول له من 8 - 6 ساعات لأنه يرفع
انزيمات الكبد ويعمل ميتابوليزم بشكل عام لنفسه ولغيره لما تاخذه مع دواء آخر يعني
يعتبر inducer.

BIZRS

انزيمات الكبد

في الـ inducer ← الـ duration يقل ↓ ← وجرعه تزداد ↑ ← لانها رفعت

الـ inhibitor ← الـ duration يزداد ↑ ← وجرعه تقل ↓ ← لانها نقصت انزيمات الكبد

نلاقي بعض الناس يشربوا خمر و يأخذوا دواء للضغط و الخمر اساساً هو يرفع انزيمات الكبد وبالتالي دواء الضغط مفعوله يقل ودواء السكر مفعوله أيضاً يقل اذا كان المريض يستخدمه فأي دواء يأخذه يقل مفعوله وذلك لان ~~الدواء~~ الكحولات ترفع انزيمات الكبد بالتالي يقل مفعول هذه الأدوية.

كذلك استخدام ادوية منع الحمل مع مضادات حيوية تؤثر على مفعولها ويحصل لها metabolism فلا يصبح للدواء اي فعالية.

كذلك التدخين يرفع انزيمات الكبد يقلل من مفعول الدواء ويصبح غير نافع.
ليس بالضرورة ان ترتفع الانزيمات فقط عند الشخص المدخن ولكن الذي يستنشق الدخان أيضاً ترتفع عنده انزيمات الكبد.
وبالتالي الدواء لا يحصل له تثبيط او تقل فعاليته فقط بسبب ادويه ترفع انزيمات الكبد انما قد تكون الانزيمات مرتفعة بسبب حالات معينة او مشروبات او تدخين الشيشة او استنشاق عوادم السيارات او غيرها.

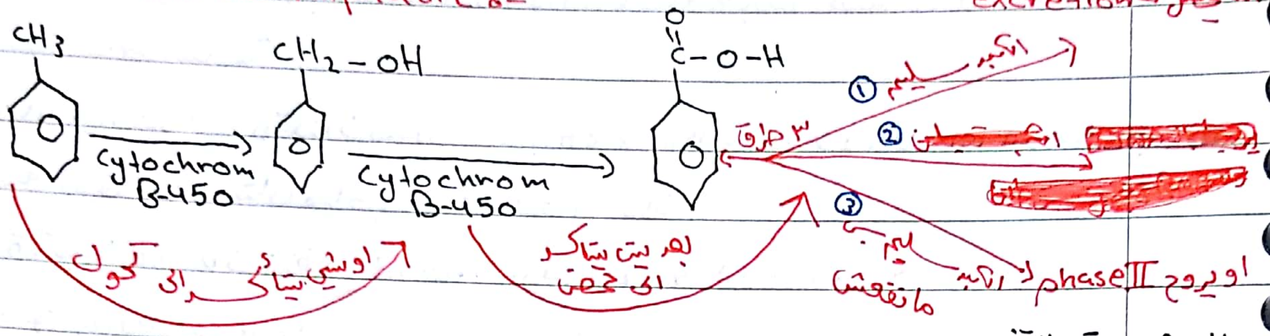
Metabolism

- Phase I
  - ① oxidation
    - ① oxidation of Aliphatic
    - ② oxidation of Aromatic
    - ③ Substitution
    - ④ Dealkylation
  - ② reduction
  - ③ hydrolysis
- phase II
  - conjugation

Ⓐ Oxidation phase I مراحل الـ

(I) Oxidation of Aliphatic :-

اما يحلل له excretion


CH$_3$
cytochrom B-450
CH$_2$-OH
cytochrom B-450
C-O-H
O
٣ طرق
① الكبد سليم
②
③ ليم
مانفعش
الكبد
او يروح لـ phase II
اوشي بياكسد الى كحول
بعدين بياكسد الى حمض

الشرح حقه بالتفصيل :-

لمايكون معانا CH$_3$ وياتي لها cytochrom B^{450} فايهما اسهل ؟!!

الاسهل هو الاليفاتي فبياتي الـ Cytochrom-B450 يشتغل على الحلقة يحولها الى كحول يعني

يأكسد الـ CH$_3$ الاليفاتية ويحولها الى كحول وبعدين الى حمض.

و الحمض خروجه اسهل من الالدهيد لانه acceptor و donar وكذلك متأين.

- وفي حالة اكسدة الكبد للاليفاتي تحصل معانا ٤ حالات

١- اما يتحول الى كحول ويخرج يحصل له excretion

٢- اما يتحول من كحول الى حمض وكمان يحصل له excretion

٣- اذا كانت كربوناته زيادة وحلقاته زيادة يعني lipophilic يدخل phase II

٤- [illegible]

وفي طريقة الـ oxidation او اي طريقة نركز على ٣ اشياء

الثلاث الحاجات المطلوبه بالامتحان

* ١- الطريقة ومانوعها (oxidation

* ٢- الانزيم الذي اكسدة Cytochrom B-450

* ٣- الناتج او الميتابولايت metabolite ←

يعني في الامتحان لو واحد كتب كحول (صحيح)

ولو واحد قال حولنا الدهيد وبعدين حولناة حمض وخرج (صحيح)

ولو واحد قال كحول ودخل phase II (صحيح)

او قال حمض دخل phase II (صحيح)

يعني الكبد يعمل للدواء ميتابوليزم باكثر من طريقه والدواء في النهايه يخرج

بالنسبه للنواتج كيف تعرف انها واحدة من اي فوق ناخذ كينة من الـ urine

ونعمل لها فحص او تحاليل.

Day / /

Ⅱ Oxidation of Aromatic Compounds:-

قلنا سابقاً نعمل هلجنه وبعد الهلجنه نضيف OH وقلنا لا يمكن نضيف اي حاجة سالب على الحلقة لان الحلقة سالبة اساساً.

فقلنا نعمل استبدال وقلنا نستبدل cl ب OH بحرارة عالية وضغط عالي واستخدمنا مجموعات ساحبة مثلاً مجموعتان ساحبتان ونقص الحرارة

هذه آلية نحن لما نشتغل على حلقة البنزين (تصنيع خارجي).

اما خلق رب العالمين معه انزيم يعمل المستحيل.

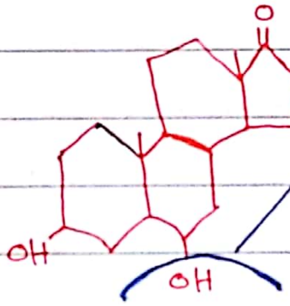
هل نستطيع انا وانت ندخل O على الحلقة ؟! لا نستطيع صعب

تصدق ان ال Cytochrom يدخل O على الحلقة!!! تقول يحتاج حرارة عالية تصل الى ١٠٠٠ او.....

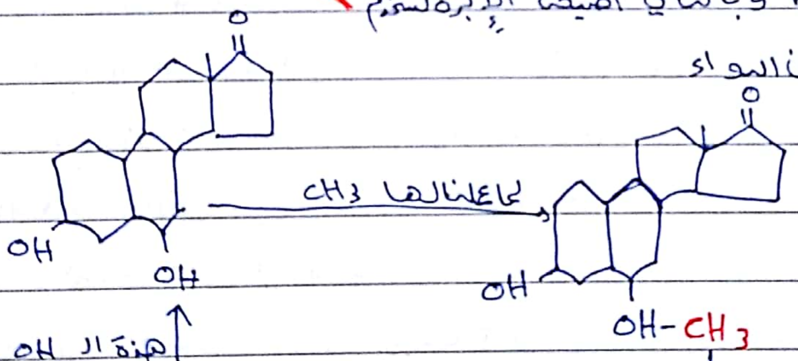
يقوم الانزيم بدل الحرارة العالية يعمل تنشيط لل Cytochrom. الكبد هو اقوى مصنع

مثلاً عندنا ادويه تثبيت الحمل

اذا اردنا ان نفهم الدواء نفهم الكيميا بولزم لو اخذنا الدواء الذي يعطى حبه واحدة باليوم واعطيناه مجموعه وظيفيه ومنعنا الانزيم من الارتباط ترجع مثلاً ٣ شهور.



هذه ال OH يقوم الانزيم يعمل لها metabolism ويخرج ولكن نحن كصيادله نقوم نعمل لها CH3 فتصبح OH-CH3 وهنا لا يقدر الانزيم يعمل لها metabolism وبالتالي اصبحت الإبرة تستخدم كل ٣ شهور يعني كان الدواء

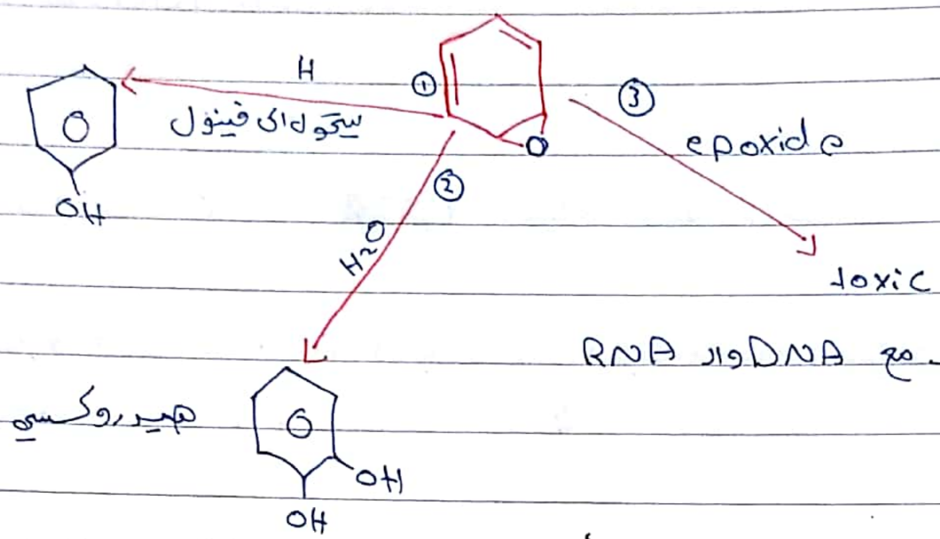


هذه ال OH يجي ال cytochrom يعمل لها metabolism

ليس ال CH3 اصبح الانزيم ما يقدر اشي يطبق على الدواء ويعمل له أيض فاصبحت مدته 3 أشهر

هكذا نحن كصيادلة نلعب بالدواء.

الكبد وآلية في كـــسرة المركبات الأروماتية :-



يشبك مع DNA والRNA

تقوم الكبد بكسر الدبل ويعطيها O واصبح اسمها epoxide وهذا ال epoxide اما يصبح toxic و يشبك مع ال DNA وال RNA (في حالة امراض الكبد) او اما ان يكون هناك طريقين في حال كان الكبد سليم اما تضيف له H[redacted] ويصبح فينول او تضيف له H_2O ويصبح معانا اثنين هيدروكسي ويصبح polar واذا كل هذه الطرق ما نفعتش يدخل الدواء phase 2

Ⅲ substitution:-

درسنا أيضاً المجموعة الساحبة و المعطية قلنا في الميتابوليزم ان الساحب يعمل long والمعطي يعمل short والسوجيه يروح بارا في المنطقة الثانية.

اذا كان معانا مجموعة معطيه و مجموعة ساحبه [redacted]

المجموعة المعطية تزود الرنين وبالتالي تزود ال oxidation وال duration تقل والجرعة تزداد والعكس بالنسبة للمجموعة الساحبة.

المجموعات

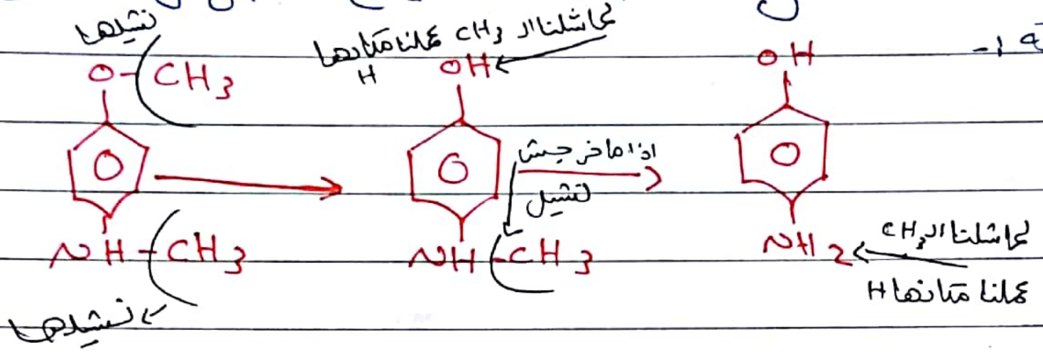
ساحبة ثم معطية	معطية	ساحبة
(هالوجينات)	- ↑resonance	. ↓ reasonance
تحكم عليها كأنها	- ↑oxidation	. ↓oxidation
معطية	- ↓ duration	. ↑duration
	- ↑dose	. ↓ dose

(IV) Dealkylation

معانا حاجة اسمها NOSe
N ← ذرة نيتروجين
O ← ذرة اكسجين
S ← ذرة كبريت
e ← معناها ازالة elimination

يعني اي حاجة جنب ال N او ال O او ال S [redacted] تشيلها ولما نجي تشيل نسمي dealkylation.

وأنا عندما اشيل كربونة ازود ال polarity حق الدواء ويصبح highly polar ويخرج سريع فتح الحلقة ١-


نشيلها
O-CH3
NH-CH3
نشيلها
لما شلنا ال CH3 عملنا مكانها H
OH
اذا ما خرجش
نشيل
NH-CH3
OH
NH2
لما شلنا ال CH3 عملنا مكانها H

معانا في الحلقة O و N واحنا قلنا اي شي جنب ال N نشيلها وال O نشيلها وال S نشيلها
لكن اذا كان معانا O و N نبدا نكسر اول شي ال O لان سالبيتها اعلى وبالتالي الكسر اسهل
فلما نكسرها نحصل على OH واصبح high polar فلو نفترض انه ما خرجش ذهب للكلية
ونرجع مرة ثانية نشيل CH3 من جنب ال N فاصبح polar لانه اصبح معانا NH2
اذا لما نجي نكسر نكسر بحسب الاعلى سالبية (O > N) ال N سالبيتها اقل تاخذ
وقت وتتاخر شوية وكسرها اصعب مقارنتا بال O.

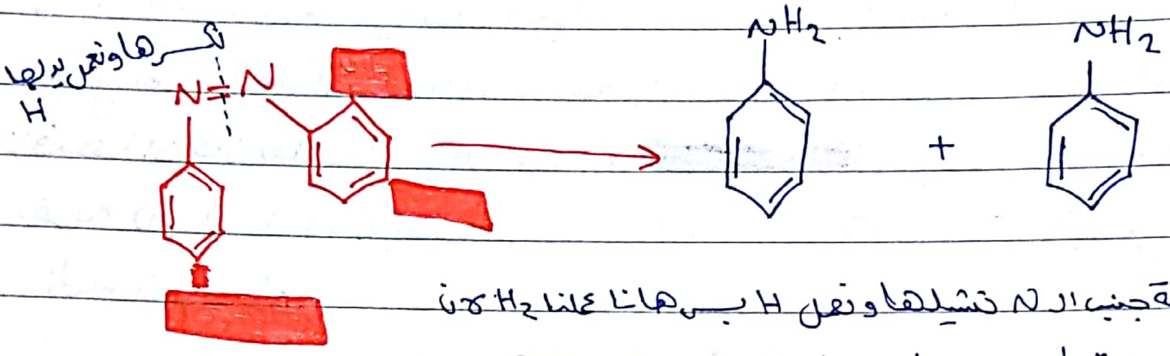
في الامتحان [redacted] لما اجي اقلك قلي كذا
١- الطريقة oxidation (dealkylation)
٢- الانزيم هو Cytochrom P459
٣- الناتج نكتب ال metabolite

ملخص المواضيع الي اخذناها تحت عنوان ال oxidation

١- لو انا صاحب شركة بالسوق ومعي دواء منافس ارجعه اروماتي عشان يصبح long duration
٢- الاروماتي معاه طريقتين للخروج اما فينول او هيدروكسي او يرجع phase II
٣- في ال substitution مع الاروماتك اما يكونوا معانا ساحب او معطي.

Ⓑ Reductions:-

الاختزال هو اضافة هيدروجين او نشيل اوكسجين هذا يسمى اختزال



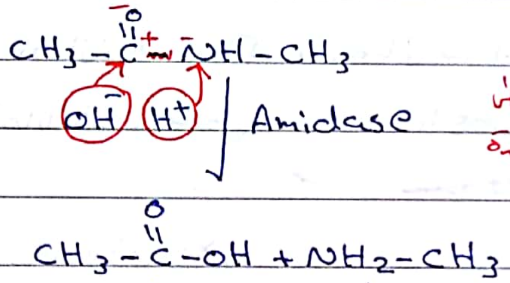
[redacted]
[redacted]
[redacted]

قلنا اي حاجة جنب ال N نشيلها ونحط H بس هانا عملنا H2 لان ال N ضروري ترتبط بـ ٣ روابط عشان هيك عملنا H2 جنب ال N.

- احيانا يكون معي الدهيد اختزاله الى كحول لانه في الكحول اكثر polarity و احيانا يكونا معي حمض و الحمض حامضي وهو يؤثر [redacted] على الجسم و بالتالي اختزاله الى الدهيد يكون افضل عشان ننقص من حدته السمية.

Ⓒ [redacted] Hydrolysis:-

أمايد Amide



$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}{}^{+}-\overset{-}{N}H-CH_3 \xrightarrow{OH^-,\ H^+\ \text{Amidase}} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + NH_2-CH_3$

حمض ذو ثباتيه عاليه ، حمض اميني (قاعدة)

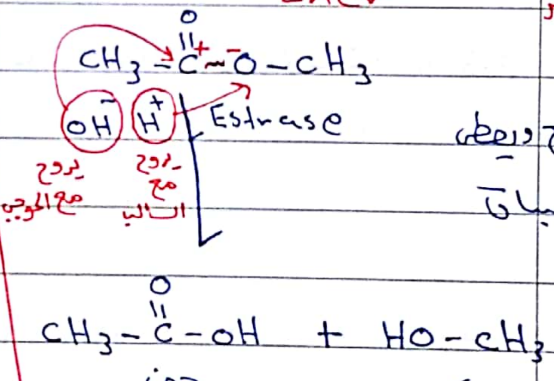
بطيء يعطي حبة واحدة

ال N معها زوج الكتروني تطرده ← حمض

فيجي الانزيم Amidase يكسر الرابطه يكون صعب وياخذ وقت بالاخير يكسرها الى + و - تقوم ال OH تروح مع ال C وكونت حمض كربوكسيلي و ال H^+ تروح مع ال N وكونت حمض أميني.

الامايد يكون بطيء مقارنة بالإستر لذلك يعطي حبه واحدة

Ester إستر



$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}{}^{+}-\overset{-}{O}-CH_3 \xrightarrow{OH^-,\ H^+\ \text{Estrase}} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + HO-CH_3$

حمض ، كحول

سريع ويعطي ٣ حبات

الاستر حلوة رب العالمين خلق لها في اجسامنا انزيم اسمه estrase ودائماً لما نقول hydrolysis يعني معانا ماء ولما نكسر الرابطه بين ال O و $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$ تروح ال H^+ مع ال O^- وال HO^- مع ال $\overset{O}{\overset{\|}{C}}{}^{+}$ وبالتالي نحصل على كحول + حمض

الاستر يكون اسرع يعني يعطي منه حبتين الى ثلاث حبات

ملحوظة :-

يعني لو انا اشتي اثبت دوائي ما يفرجش او أخليه يكون بطيئ ارجعه من استر الى أميد ولو انا دوائي يخرج سريع ممكن ارجع المجموعة المعطية الى معاة الى مجموعة ساحبه يصبح long. أيضاً استطيع ازود من مفعول الدواء لو شركة نزلت دواء او اشتي انا نفسها اذا كان معاها اجنب ال NOS [redacted] كربونه اقوم اعمل ٤ واخليها متفرقة (اعمل سلسلة) بحيث يكون صعب على الكبد يشيلها بسرعة فيصبح الدواء long duration.

القواعد كيف نرجع الدواء من short الى long :-

١- أحوله من اليفاتي الى أروماتي
٢- من استر الى أميد
٣- اذا اجنب ال NOS كربونة نزودها و نعملها متفرقة
٤- تشيل المجموعة المعطية ونعطي ساحبة

مراجعة المحاضرة من البروجكتر

* تعريف الميتابوليزم :-

معناها تغير من الشكل الكيميائي من الأقل ذوبانيه الى الأعلى ذوبانيه و يخرج في ال urine وكمان عشان يحصل له excretion.

Xenobiotcs :-

معناها اي حاجة غريبة تدخل اجسامنا تسمى Xenobiotic مثل السم او حتى الدواء نفسه اذا اخذناه وما فيش مرض.

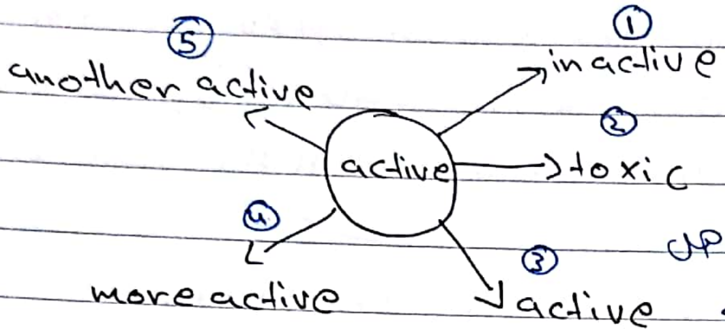
مثلاً انسان ما عندهش ضغط واخذ دواء للضغط يحصل له هبوط وبالتالي يعتبر الدواء غريب على الجسم ويسمى Xenobiotics.

معنى Unchanged :-

يعني الدواء نفسه highly polar فما كاد يحصل لهش ميتابوليزم لان قد هو polar، hydrophilic أصلاً فما كاد يحتاجش metabolism.

كما يكون دوائي unchanged يصلح لأمراض الكبد لانه ما يتعبش الكبد خالص.

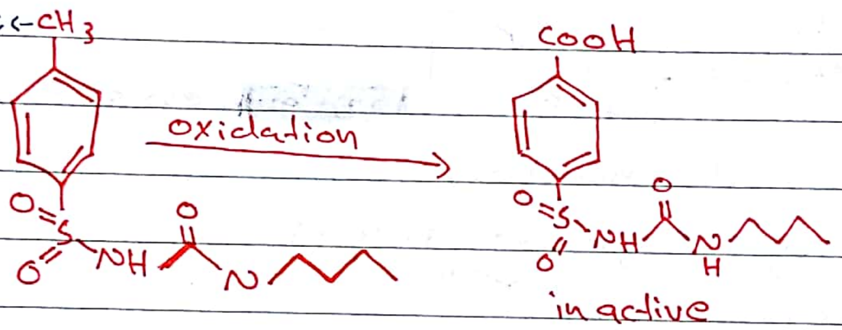
أشكال تحول الدواء في ال phase I :-


active
① inactive
② toxic
③ active
④ more active
⑤ another active

لا نستطيع ان نعرف من الشكل الكيميائي هل الدواء active او خطرة وانما فقط بتجربه على حيوانات حتى ال R كواد ماكناش نقدر نحدد إلا لما نجربه على حيوانات

① from active to inactive :-

CH$_3$ ← اكسدناها لا كحول وبعدين لا حمض

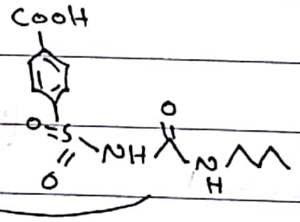

CH3
oxidation
COOH
O
S
NH
N
H
inactive

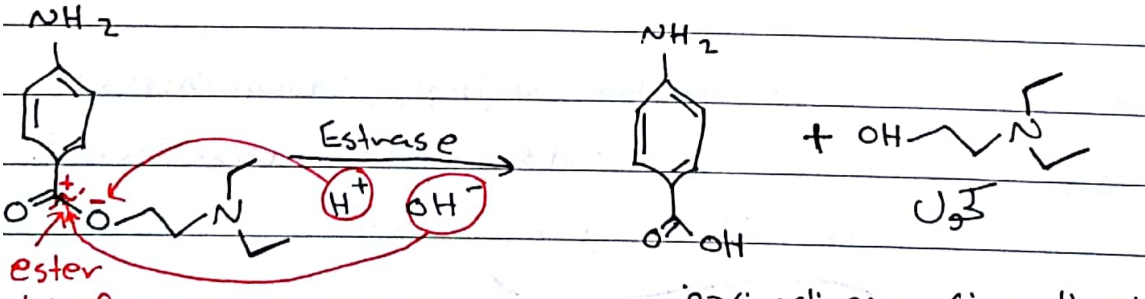
نحن هذا الدواء الحلقة او حولناها لا كحول اكسدنا ال CH$_3$ وبعدين ، حولناها حمض

1- Method (oxidation)

2- Enzyme (cytochrom B-450)

3- metabolite


COOH
O
S
NH
N
H


NH2
Estrase
H+
OH−
O
N
+ OH
كحول

ester

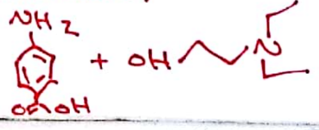
كسر رابطة وضيف ماء

حمض (inactive) (inactive)

1-method (hydrolysis)

2-enzyme (Estrase)

3-metabolite



شرح المثال السـابق

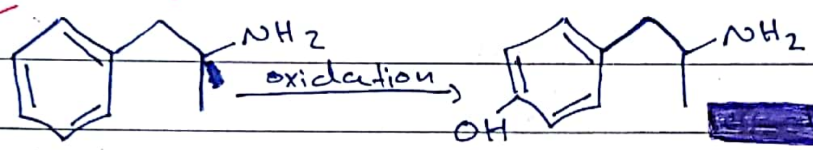
معانا ester وقلنا لما نحصل يعني يحصل له hydrolysis وبالتالي وحصل hydrolysis

يعني معانا $H_2O \xrightarrow[H^+]{OH^-}$ فلما تتكسر الرابطة بين O و $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$ الـ O السـالبه والـ C + فيروح

OH^- مع الكربونة والـ H مع الـ O السـالبة فنحصل على كحول + حمض كربوكسيلي.

معرفة الـ metabolite هي اي حاجه يفرزها الكبد لكن اذا كانت حاجة طبيعيه مثل حمض اميني او استيل كولين في هذه الحالة ما نسميهاش ميتابولايت metabolite لان الجسم محتاجه للطاقة وغيره (ما بيخرجش).

هذه الحلقة تتخلى على ماهي



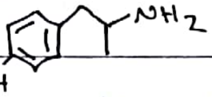
[redacted] (less active)

يحصل ايضاً هذه الحلقة

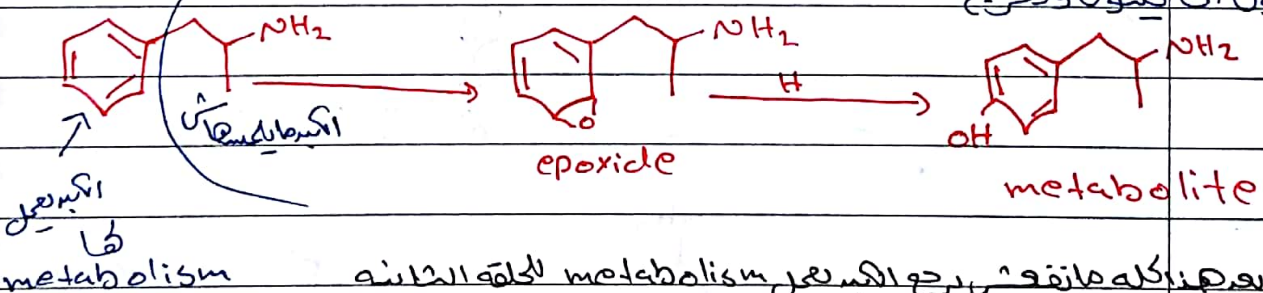
1- method (oxidation)

2- enzyme (cytochrom B-450)

3- metabolite

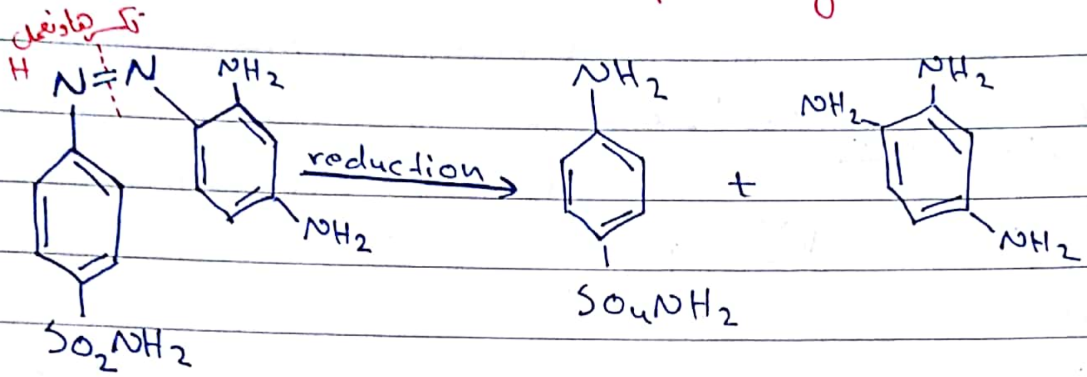


في هذا الدواء الكبد لا يستطيع ان يعمل metabolism للحلقتين فيقوم الكبد يأخذ اول حلقة والثانيه مايغيرش فيها حاجة يخليها زي ما هي و حلقة البنزين دائماً لما يحصل لها metabolism تتحول بالبدايه الى epoxide بعدين تدخل لها H+ وتتحول الى فينول وتخرج



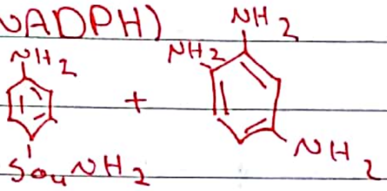
اذا بعد هذا كله ما نفعش يرجع الكبد يعمل metabolism للحلقة الثانيه (الأخرى) الكبد يعمل metabolism للحلقتين مع بعض لكن يبداء بحلقة ويشوف اذا ما نفعش يعمل للحلقة الثانيه واذا ما نفعش يدخل phase II.

② From inactive to active (prodrug):-

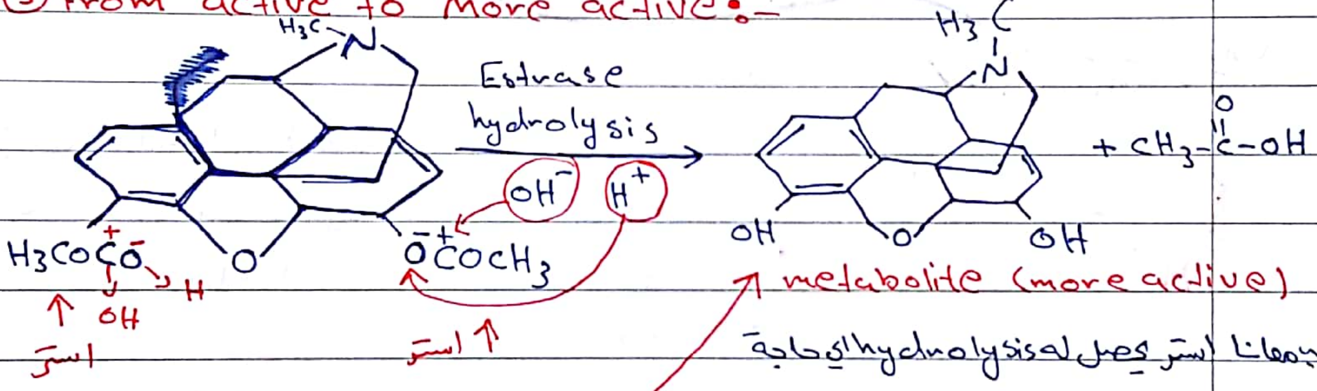

تكسرها وتفصل
H
N=N
NH2
NH2
SO2NH2
reduction
NH2
SO4NH2
+
NH2
NH2
NH2

قلنا اي حاجة جنب ال N نشيلها ونفصل بدالها H. الذي يقوم بال reduction في جسمنا هو NADPH.

1- Method (reduction)
2- Enzyme (NADPH)
3- metabolite


NH2
SO4NH2
+
NH2
NH2

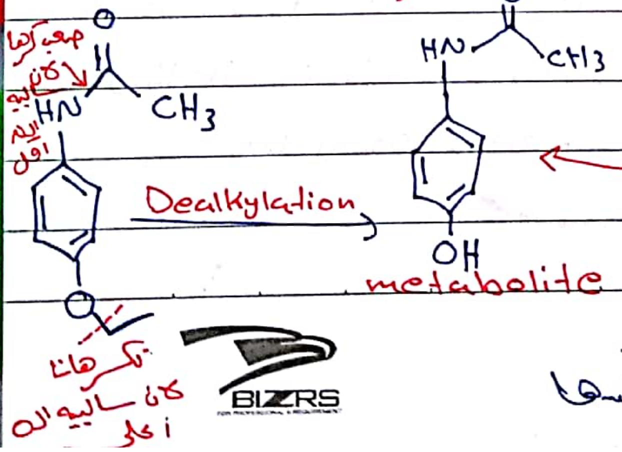
③ From active to more active:-


H3C
N
Estrase
hydrolysis
OH⁻
H⁺
H3COCO
OH
H
OCOCH3
استر
استر
H3C
N
OH
O
OH
+ CH3-C(=O)-OH

metabolite (more active)

بمعنانا استر يحصل له hydrolysis اي حاجة جنب ال O نشيلها ونحط H وبالتالي يصبح الناتج OH يعني معانا كحول+حمض

1- method (hydrolysis)
2- enzyme (Estrase)
3- metabolite

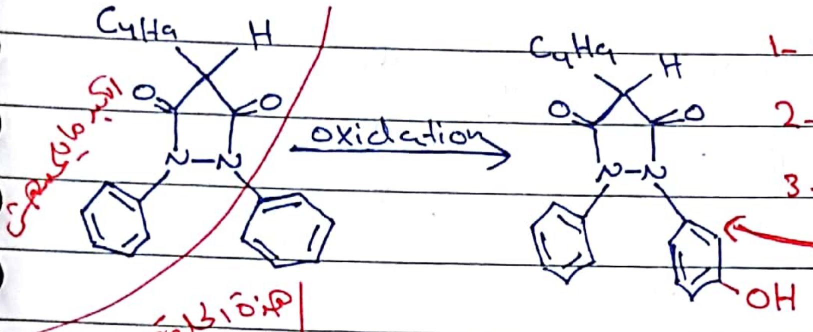

صعب كسرها لان فيه اليه اول
O
HN
CH3
Dealkylation
HN
CH3
OH
metabolite
تكسرها لان سالبيه ال O اعلى

1- method (dealkylation)
2- enzyme (cytochrome P-450)
3- metabolite

قلنا اي شي جنب ال N او O نشيلها لانا معانا N و O ~ فنكسر ال O لان سالبيتها اعلى وانكسر اسهل.
الانزيم هو Cytochrom لان ال dealkylation هي نفسها oxidation.

Day / /

④ From active to active :-

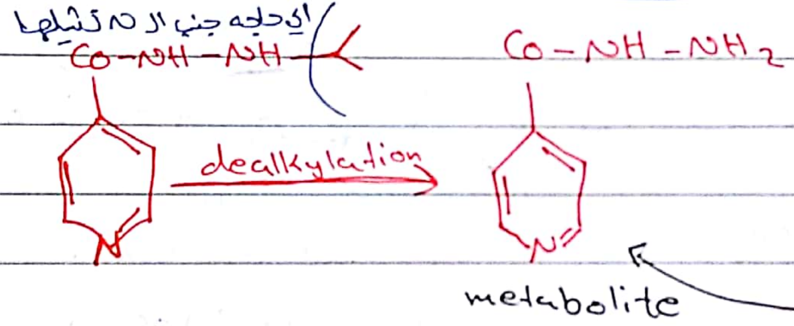


1- method (oxidation)
2- enzyme (cytochrom P450
3- metabolite

هذة الحلقة الكبد بالبداية حولها الى epoxide ضاف لها H وبعدين حولها الى فينول

ملاحظه ال OH تدخل على حلقة البنزين في موضع بارا
اذا ماتفعش يقوم الكبد يعمل metabolism للحلقة الثانية
ونفس الشيء يحولها epoxide بعدين يضيف لها
OH في موضع بار واذا ماتفعش يدخل الدواء phase II
بعض الادوية تدخل phase I ويكون كبيرة سبحان الله يقوم الكبد يعمل للأدوية
scanning ومباشرتاً يدخل phase II لانه كبير.

اي حاجه جنب ال N نشيلها



1- method (dealkylation)
2- Enzyme (cytochrom)
3- metabolite

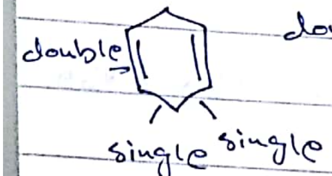
اي حاجة جنب ال N نشيلها ونعمل H وال H هذة هي تنضاف بالعضو لانه مستحيل تظل
ال N او ال O سالبة فلا بد من انها تكتسب H^+ ولكن لما نشيل C اصلا زودنا ال polarity
وكاننا عملنا oxidation ولذلك ال dealkylation هي داخله ضمن ال oxidation
* مش اي دواء يروح phase II هناك قواعد يعني الدواء يؤكسد الى كحول اذا ماتفعش
عملوا واذا ماتفعش phase II وقد يدخل الدواء مباشرتاً phase II اذا كان المركب
كبير و lipophilic زيادة.

⑤ from active to toxic :-

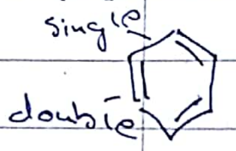
مثل الباراسيتامول هو دواء آمن للحوامل ولكن بجرعات عالية يعمل كوارث. الجرعة المسموحة بها هي 4 حبات يعني 2g

خلق رب العالمين في اجسامنا انزيمات محدودة معدودة فبالتالي انزيمات الباراسيتامول محدودة وجرعته محدودة. 4 حبات لا ترفع انزيمات الكبد ولا تؤثر عليه (طبيعي جداً)

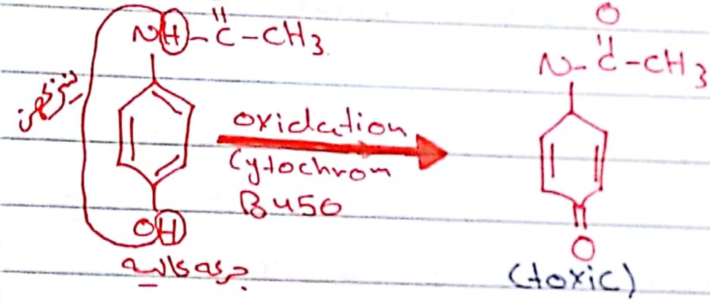
فمثلاً الذي يأخذ 50 حبة ← 25g يرجع الكبد يعمل metabolism بشكل عشوائي (مضرابة) [redacted] مايقدرش يشيل H من الحلقة (الأنحراة) فيقوم يشيل H من جنب ال O و H من جنب ال N فيصير ال reasonance فبدل ماكان معانا double single-double single



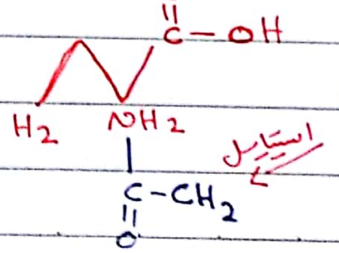
اصبح معانا double_single - single



واصبح معانا مايسمى كينون وهو سام على الجسم وهو يستخدم للاستخدام الخارجي فقط كواقي للشمس اما اذا تم بلعه فهو سام يروح يرتبط بال DNA و RNA والريبوزوم حق الكبد فيبدأ يضرب الخلايا خلال 24 ساعة ويحصل nicrosis بعدين خلص يروح يضرب الكبد وبعدين ال heart وبعدين ← ربنا معاك



لو شفنا احد اخذ بارسول كثار نعطيه حقنة بالسوق اسمها N-acetyle-cystine ال Cystine هذا هو عبارة عن حمض اميني اذا اكله الشخص او بلعه فالجسم يتعامل معه وكأنه بروتين. فكيف نخدع الجسم (اضافوا له استيل



فاصبح الجسم يتعامل معه كدواء فبدل ما يروح يضرب الكبد يخرج خارج وبالتالي بدل ما يشبك بال DNA وال RNA يروح يشبك مع ال antidot.

Day / /

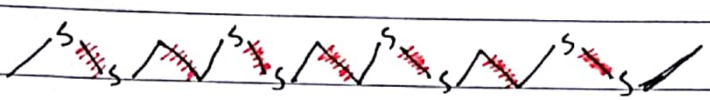
* فوائد واستخدامات ال N-acetyle Cystien :-

1- antidot of paracetamol

يروح يرتبط مع الباراسيتامول ويمنعه من انه يرتبط بال DNA او ال RNA

2- Mucolytic (مذيب للبلغم)

كيمياء ال mucos



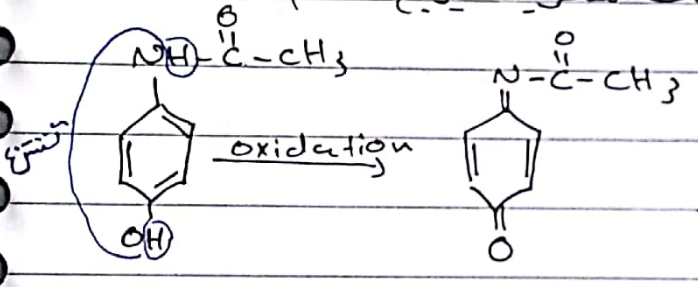
ال mucos اساساً يعتبر elastic بسبب الرابطه ما بين ال S وال S $S-S$ فيأتي ال

N-acetyl-- [redacted] يكسر هذه الروابط ويذيب البلغم

3- treatment of infentility

وذلك لان ال sperm حولها mucas فيعمل على ازالتها واذابه البلغم حولها.

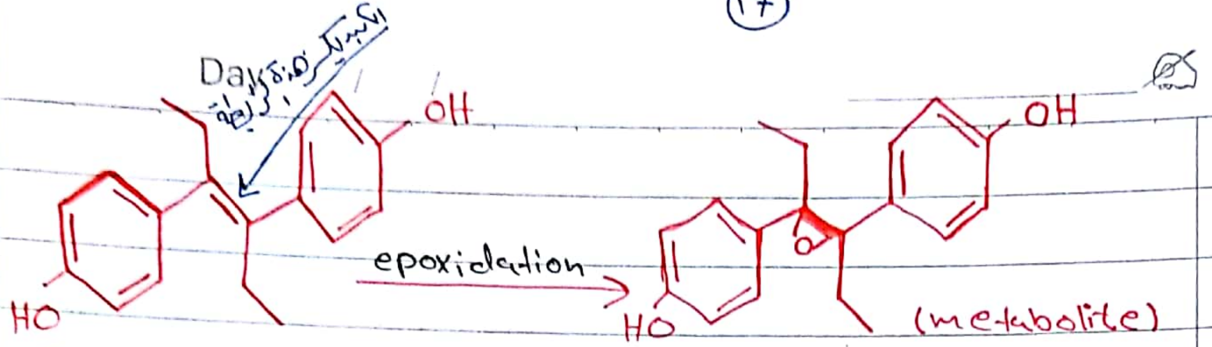
ال Sulphadine لما نخلطه مع مشروبات غازيه وقت التخزينة يرجع سام



يرجع لهذا الشكل في الكبد

في البداية قد لا يؤثر على الانسان بس بعد فترة يسبب سرطان في الكبد او كثرة لذلك ممنوع نخلطه مع المشروبات الغازية.

ممكن يأتي سؤال بالامتحان آليه استخدام السولفادين في ال soft drinking



هذا الدواء يعالج ال breast cancer ولكنه يعتبر مسرطن لل breast اذا المرأة عندها مشاكل في الكبد يرجع مسرطن لانه epoxide واذا ما كانش الكبد سليم يروح يرتبط بال DNA وال RNA ويسبب سرطان للثدي او للقولون او للرحم. لذلك لابد من عمل فحص كبد قبل ما نصرف دواء وكذلك ايضاً ادوية حب الشباب لازم نعمل فحص للكبد لانها ترفع الانزيمات وتسبب سرطانات.

قسمنا ال metabolism الى قسمين او موقعين

خارج الكبد ↓

① intestine
② lung
③ mucosa

ولكن بكميات قليله جداً

داخل الكبد

لو جينا نتكلم عن الدواء خارج الكبد:-

هناك ادوية في حالة خارج الكبد في الامعاء الادوية مثل موانع الحمل يحصل لها ترشيد او اعادة مرة اخرى. هناك مضادات حيوية تقتل البكتيريا في الامعاء فلما يوصل الدواء هناك بكتيريا تغيره بنسبه معينه مثلاً يدخل الامعاء 50 ويرجع 30 هذا جيد او يدخل 70 ويرجع 50 مازال جيد ولكن عندما تأخذ المرأة مضاد حيوي يقتل هذه البكتيريا وبالتالي الدواء ما عاد يرجعش لانه حصل drug-drug interaction وهذا متعب جداً لان الدواء أصبح غير فعال.

هناك ايضاً دواء يتحول من inactive الى active عن طريق بكتيريا تفرز حاجة اسمها sulfatate وبالتالي يحصل له تنشيط والذي نشطه هي بكتيريا فلما تشرب [illegible] المرأة مضاد حيوي يقتل البكتيريا بالتالي ينقص تركيز الدواء.

قسمنا الميتابوليزم في الابداى

phase I
oxidation
Reduction
hydrolysis

phase II
conjugation

ال xenobiotic تعتبر مقاومة للانزيمات وبالتالي تخرج unchanged

خلق الكبد فيه جيبايات باسم Cytochrom B450 او يسمى اسم اخر هو mixed functional oxidase لكن اكثر شي يسمى Cytochrom P450 لا كثرة في الحياة لا تحصل الا باختزال.

ال Cytochrom مصاحب لل NADPH

oxidation

Reduction

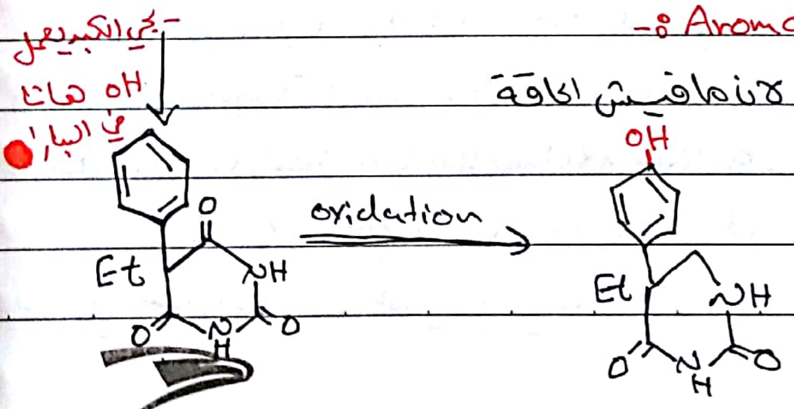
لما يكون معانا دواء حلقة بنزين اما تتحول الى سم او OH او 2 هيدروكسي او تدخل phase II

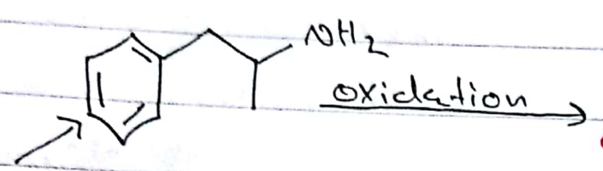
في حالة امراض الكبد

اكثر مركب بيطلع هو الفينول واذا كان سام يروح يرتبط مع ال DNA وال RNA ويعمل مشاكل. ملخص حلقة البنزين انه يحصل اكادة للفينول

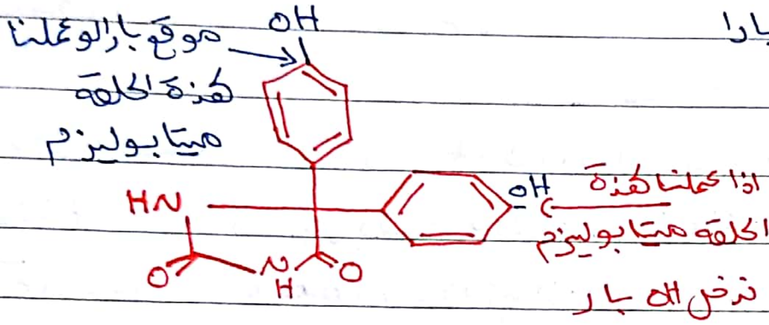
قواعد ال Aromatic Hydroxylation :-

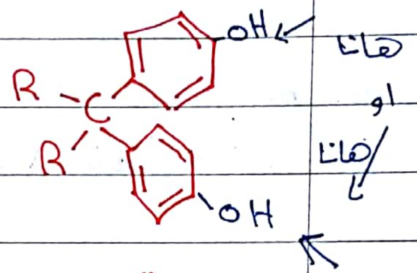
- حلقة البنزين نعمل لها بارا لانه مافيش اعاقة



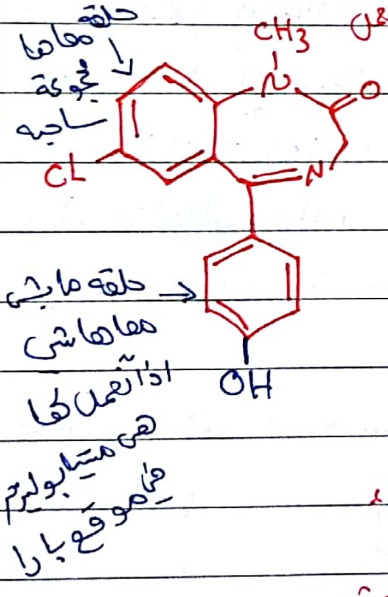

NH₂
oxidation
NH₂
OH
بارا
تدخل الOH
هانا

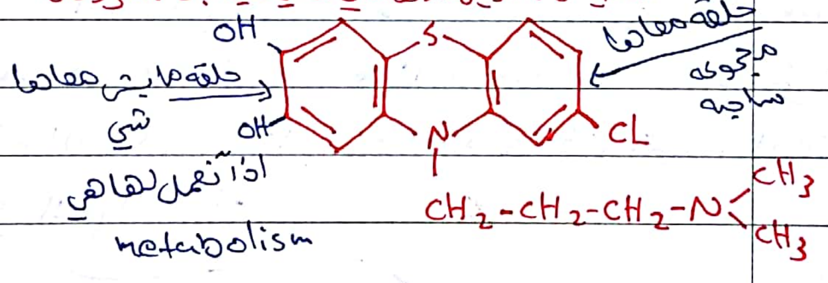
معانا حلقتين بنبدا بالحلقه اللي
معاها مجموعه معطيه ولو الثنتين معطيات بنبدا بالحلقة الاولى
وبعدين الثانيه لايمكن ان نعمل metabolism للحلقتين مع بعض
اذا مافيش معانا لامجموعة ساحبة ولا مجموعه معطيه نعمل ميتابوليزم
للحلقه ونعمل OH في موضع بارا


موقع بارالو عملنا
لهذة الحلقه
ميتابوليزم
OH
HN
O
N
H
O
OH
اذا عملنا لهذة
الحلقه ميتابوليزم
ندخل OH بار


OH
هانا
او
هانا
R
C
R
OH

لو معانا حلقتين واحدة عليها مجموعة معطية والثانيه عليها مجموعة ساحبة نعمل
للمجموعه المعطيه واذا كانين الثنتين معطيات بنبداء بواحدة ثم الثانيه واذا
مانفعش phase II لكن اذا المجموعه واحدة معطيه والثانيه ساحبه نعمل
للمعطيه لانا الرينق عندها عالي وهي غنيه بالالكترونات .


حلقه معاها مجموعة ساحبه
CH₃
N
O
N
CL
حلقه مافيش معاهاشي
OH
اذا نعمل لها هي ميتابوليزم في موقع بارا

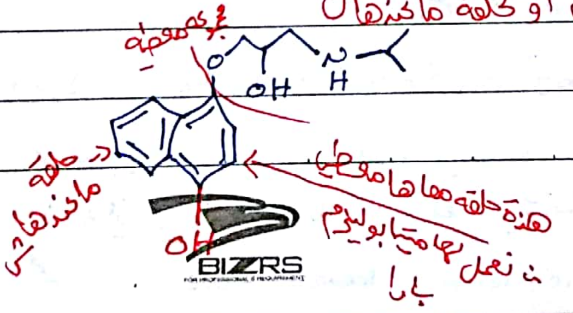

حلقه مايش معاها شي
OH
OH
S
N
CL
حلقه معاها مجموعه ساحبه
CH₂-CH₂-CH₂-N
CH₃
CH₃
اذا نعمل لها هي
metabolism

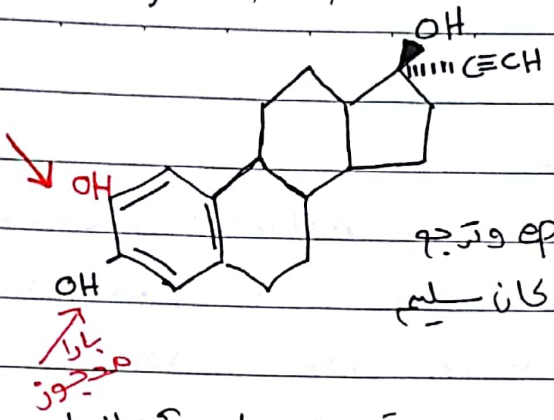
أيهما افضل ميتابوليزم لحلقة معاها معطي او لحلقة ماعندهاش؟

حلقه معاها معطي

أيهما افضل ميتابوليزم لحلقة معاها [redacted] ساحب او لحلقة ماعندهاش

حلقه ماعندهاش


مجموعه معطيه
O
OH
N
H
حلقه ماعندهاش
هذة حلقه معاها معطي
نعمل لها ميتابوليزم بارا
OH



هرمون النساء أبو 18

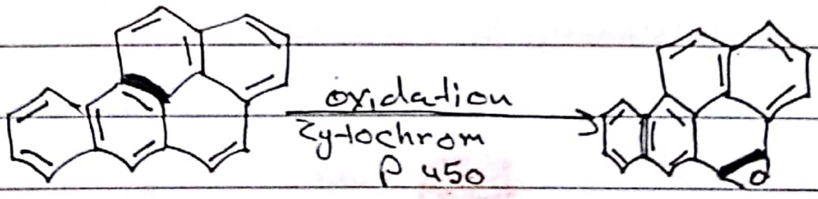
هرمون الرجال أبو 19

هذ [redacted] الدواء معانا فيه دبل تجو epoxide وتجو
سامة اذا كانت الكبد فيها مشاكل اما اذا كان سليم
فهو يعتبر مضاد للسرطان

لما نجي نعمل هذا الدواء ميتابوليزم نعمل حلقة البنزين وندخل OH بارا ولكن البارا
مشغول فندخل ortho.

بعض الاشخاص يأخذوا Nut او ما يسمى بجوز الطيب تستخدم كمنبهات
وتخلي الواحد يركز بقوة ولكن لابد ان تكون كميتها خفيفة لانها لو زادت
تعمل هلوسة و ممكن تؤدي الى الوفاة.
لانها قد يكون فيها فطريات معفنة وهذا الفطر يسمى Aspergillus flavus
يعطي هذه السموم.
وهذه ال Nut لما احد يبلوها سبحان الله تعمل غثيان و هذا يعتبر إنقاذ لك
وايضاً تعمل إسهال
لذلك اثناء الإسهال لا تحاول تعالج السبب لذلك ممنوع صرف باسكوبان مش
حلو لان انت عندك سموم فتحاول تعطي مضاد حيوي او مضاد للبكتيريا
ولكن لا نعطي دواء يوقف الغثيان لاننا بهذه الحالة وقفنا البكتيريا داخل
الجسم وتتحرك الى داخل الدم او كثيرة.

كذلك الاشخاص الي يحرقوا تواير او يشتغلوا بمصانع بلاستيك هم يستنشقوا
هذا المركب

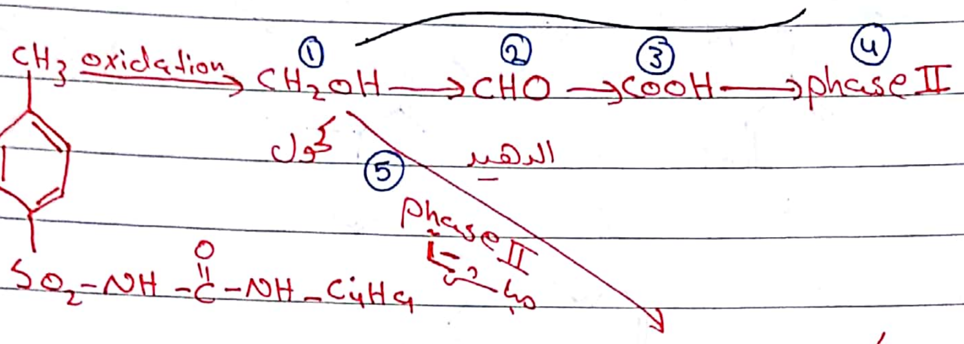


يتحول الى epoxide لانه كبير جداً ومضر للكبد فلا يستطيع ان يعمل له metabolism
لانه يرفع انزيمات الكبد و يسبب سرطانات.
لذلك الي يشتغلوا بالبلاستيك يشتغلوا شهر ويعطلوا شهر و يستمروا
في اخذ ال [redacted] antioxidant

Day / /

الاسمنت يسبب أزمة اما مخلفات و حرائق [illegible] المواد البلاستيكية تعمل مشاكل في الكبد والعظم

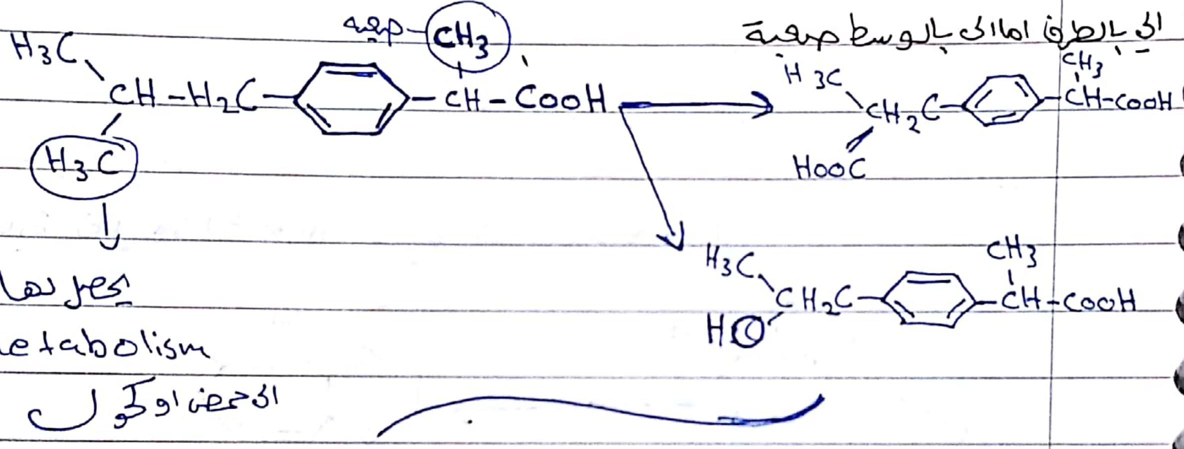
كذلك الناس الي يشتغلوا في المطابعات يتعرضوا لاشعاعات تعمل free radicals تخرب العظم وغيره.



CH_3
oxidation
① CH_2OH
② CHO
③ COOH
④ phase II
كحول
الدهيد
⑤
phase II
مباشرة
$SO_2-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-C_4H_9$

يعني هذا الدواء معه اكثر من احتمال للميتابوليزم وكلها صح.

لما يكون في معانا دواء فيه CH_3 بالطرف و CH_3 بالوسط الكبد يقوم يعمل metabolism لل CH_3 الي بالطرف اما الي بالوسط صعبة



H_3C
CH
H_2C
CH_3
صعبة
CH
COOH
H_3C
يحصل لها
metabolism
الحمض او كحول
H_3C
CH_2C
CH_3
CH-COOH
HOOC
H_3C
CH_2C
CH_3
CH-COOH
HO

لو جا سؤال بالامتحان اعطي ال metabolism حقه كيف نعمل:-

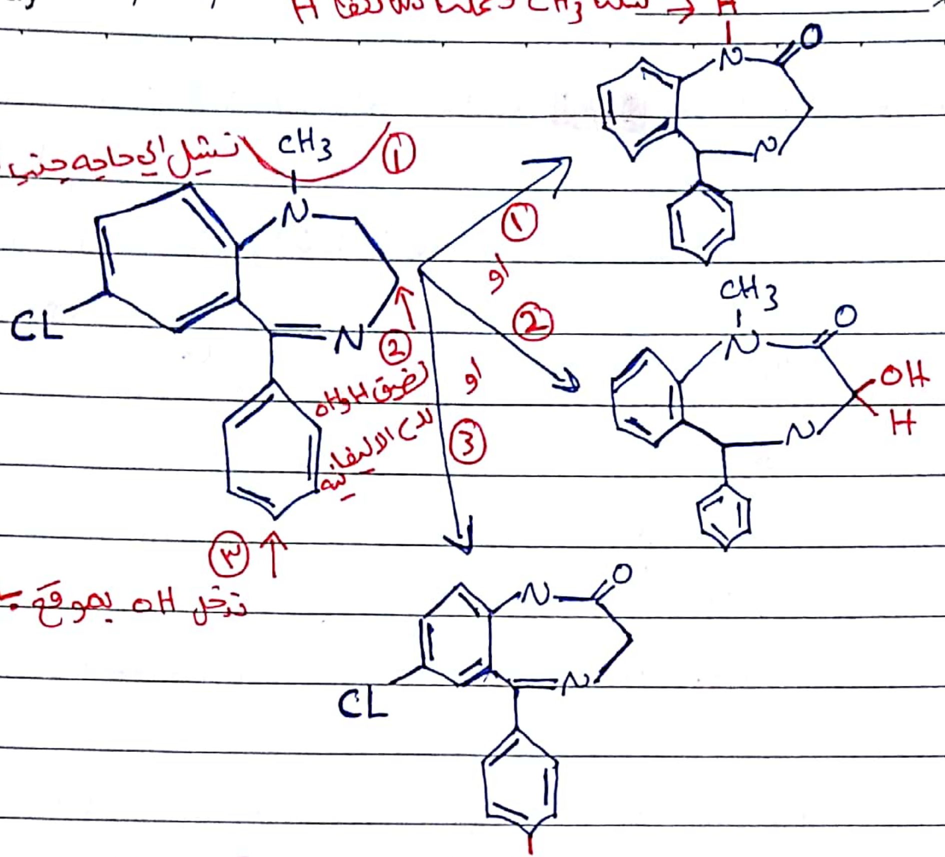
١- اي حاجة جنب ال N نشيلها ونحط مكانها H

٢- اما نشيل CH_3 ونحط بدالها H ← dealkylation

٣- ندخل OH على حلقة البنزين في موقع بارا اذا كان فاضي او ندخل OH على ال C الاليفاتية ↑ و H لانها أسهل الطريقتين oxidation والانزيم Cytochrom P450

في الامتحان اي طريقة صح او كلها مع بعض صح لان الدواء بكل الحالات سيخرج.

شلتنا CH_3 وعملنا مكانها H


H
N
O
N
CH3
N
N
CL
①
أو
②
أو
③
CH3
N
O
OH
H
N
N
O
N
CL
OH

① نشيل اي حاجه جنب الـ N ونحط H

② نضيف H و OH للـ الاليفاتيه

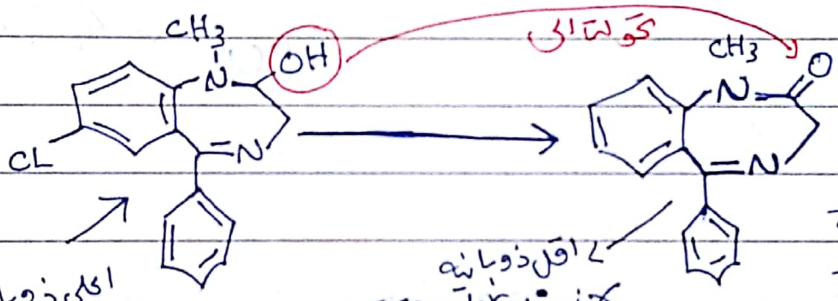
③ ندخل OH بموقع بارا

دخلنا على الـ C الاليفاتية H و OH

دخلنا OH بموقع بارا لحلقة البنزين

لما يتحول الدواء من OH الى كربونيل $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$ هل تقل ذوبانيته ام تزيد؟!!

الاجابة تقل وذلك لان الكبد يشوفها خطر عليه فيقلل من السمية

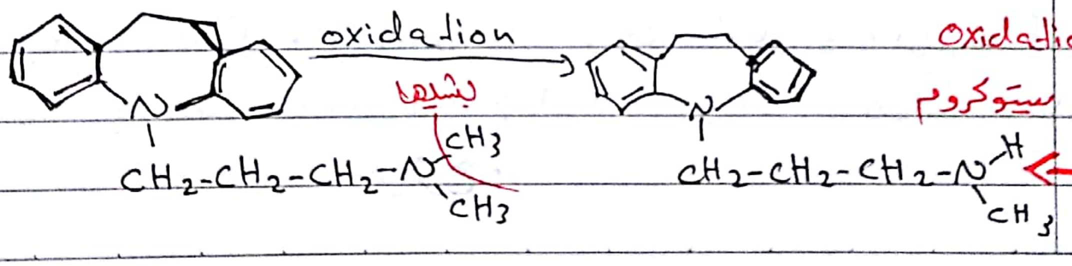

CH3
N
OH
CL
N
تحولت الى
CH3
N
O
N

اعلى ذوبانيه لان الـ OH donar و acceptor

اقل ذوبانيه لانه فقط acceptor

اقل ذوبانية واقل سمية

اي حاجه جنب الـ N نشيلها و [redacted] نحط بدالها H

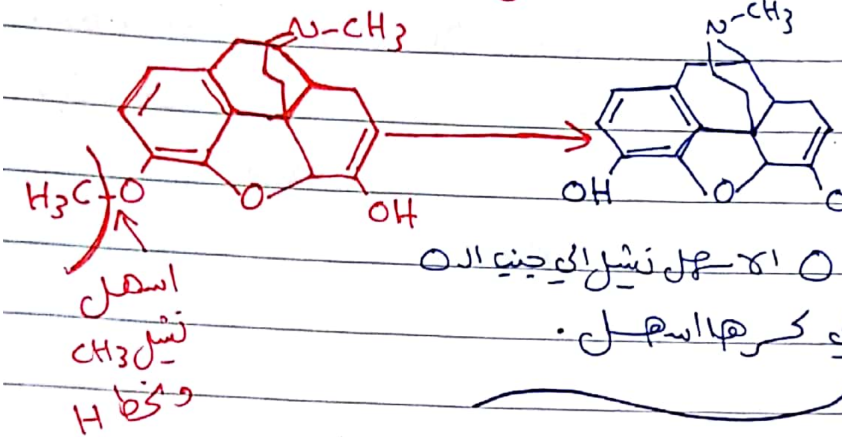

oxidation
بشيلها
N
CH2-CH2-CH2-N
CH3
CH3
N
CH2-CH2-CH2-N
H
CH3

١- الطريقة oxidation

٢- الانزيم سيتوكروم

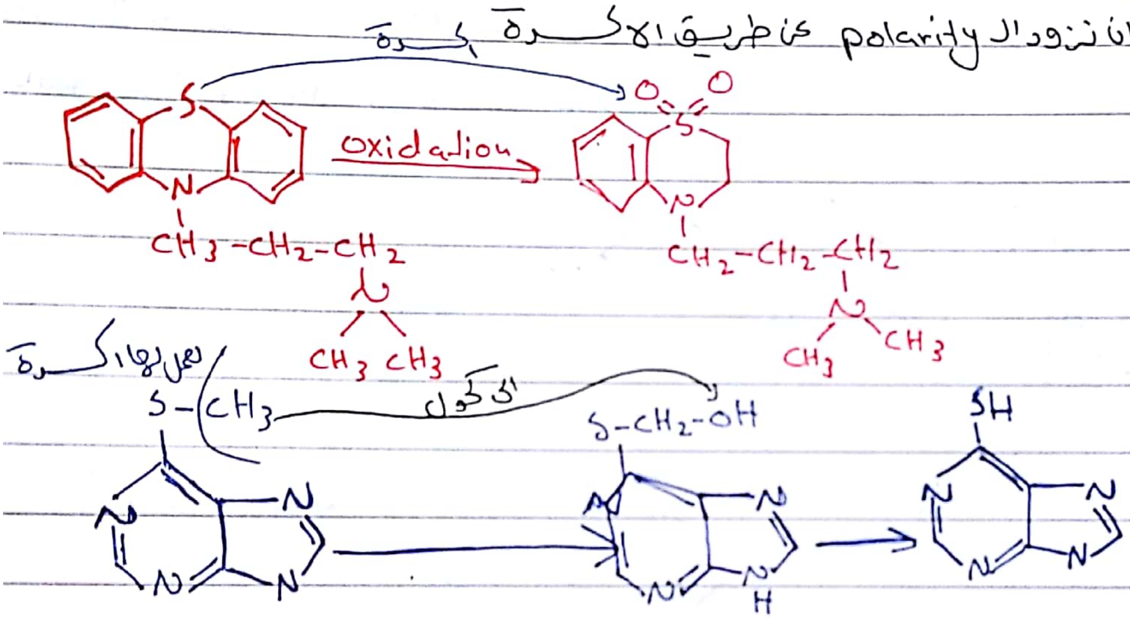
٣- الناتج

معانا 3 O الاسهل هي الطرف واذا مانفعش نفعل للطرف الثانيا واذا مانفعش phaseII.

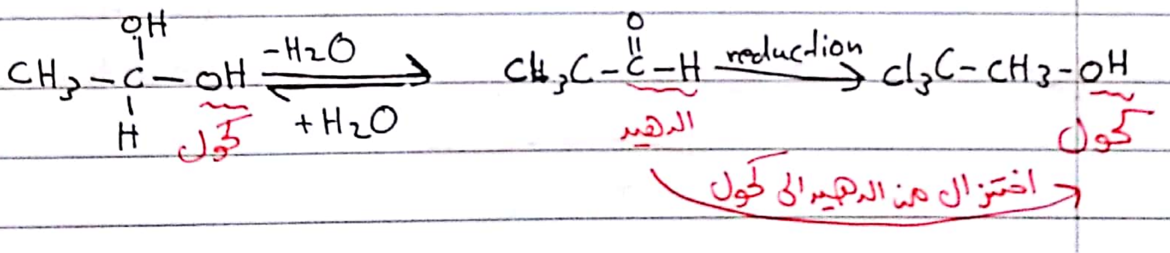

N-CH3
H3C-O
O
OH
N-CH3
OH
O
OH
اسهل نشيل CH3 ونحط H

في هذا المركب معانا N ومعانا O الاسهل نشيل الي جنب الـ O لان الـ O سالبيتها اعلى وبالتالي كسرها اسهل.

اي حاجة جنب الـ S نعمل لها dealkylation الوحيدة من الذرات التي نستطيع ان نوكسدها هي الـ S وذلك لان معاها ثنائي وثلاثي ورباعي وبالتالي نستطيع ان نزود الـ polarity عن طريق الاكسدة


اكسدة
S
N
CH3-CH2-CH2
N
CH3 CH3
oxidation
O
S
O
N
CH2-CH2-CH2
N
CH3
CH3
نعمل لها اكسدة
S-CH3
الى كحول
S-CH2-OH
N
N
N
N
H
SH
N
N
N
N

قد يختزل الالدهيد الى كحول وقد يختزل الحمض الى كحول طبيعي جداً ولكن لا نستطيع ان نعرف الا اذا فحصنا الـ Urine.



$$CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-OH \underset{+H_2O}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}} Cl_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \xrightarrow{reduction} Cl_3C-CH_3-OH$$

كحول
الدهيد
كحول
اختزال من الدهيد الى كحول

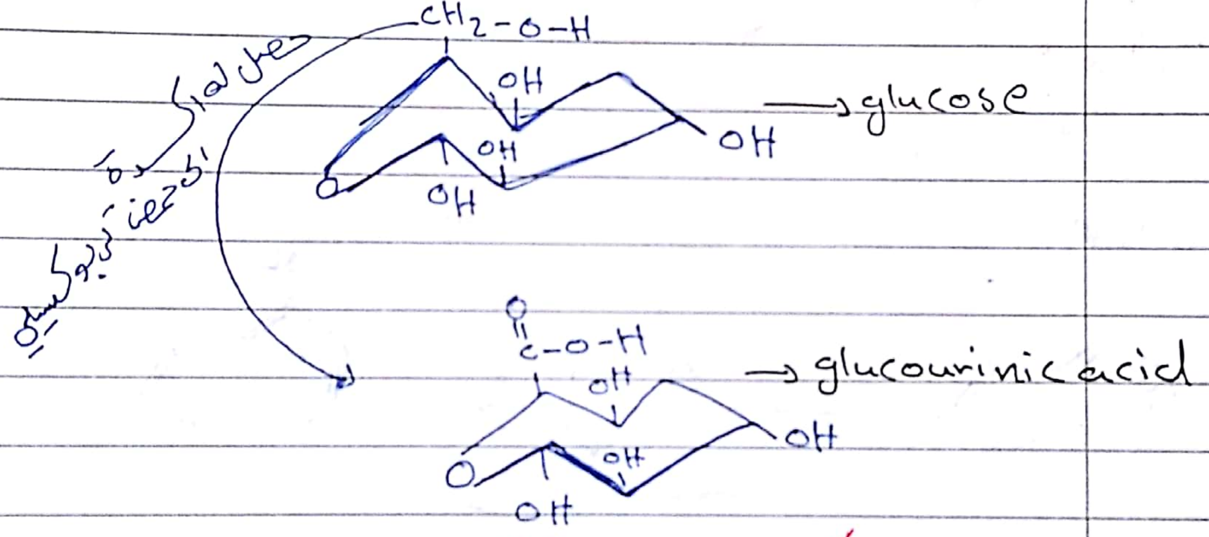
Phase II

الدواء لما يكون في الـ phase II وشبكناة مع سكر او غيره معناة انه يكون :-

1- more polar
2- more Soluble
3- inactive
4- excreted
5- less absorped
6- non toxic

نربط الدواء مع ١- سكر
٢- sulfate

لما تشبك الدواء بسكر هو الجلوكوز
ولكنه في الحقيقة سكر موكسد اسمه جلوكويرونيك اسيد
ماهو الفرق بين الجلوكوز والجلوكويورنيك اسيد



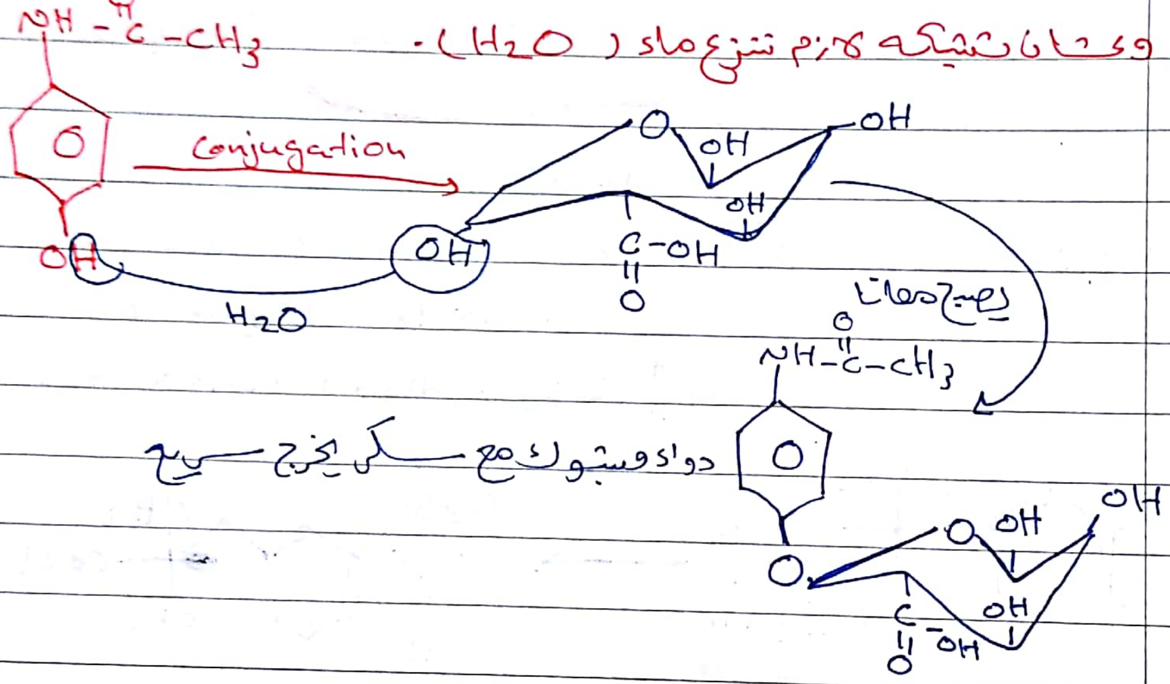
CH_2-O-H
OH
OH
OH
OH
O
glucose
حصل لها أكسدة
لحمض كربوكسيلي
C=O
C-O-H
OH
OH
OH
OH
O
glucourinic acid

حاجة دلوقتي رب العالمين لو واحد اخذ باراسيتامول بكميات عالية نعطيله مغذية فيها سكر (جلوكوز) ؟!
عشان تساعد الكبد يعمل conjugation فبالتالي يخرج الدواء سريع

سؤال/ ليش ال glucourandation اسهل حاجة؟

الله خلق لنا سكر والسكر ببلاش مجان وموجود فلما يجي الابديو كدو يشبك السكر هذا بالدواء ضاع السم وخرج مع السكر مشبوك واسهل طريقة هي ال glucourandation في ال phase II

قلنا اي حاجة جنب ال Nose نعمل لها ازاله ونحط H ال H هذه كذنا مقدسة ومهمة مثلاً معانا باراسيتامول عشان نخرجه في ال phase II لازم نشبكه بسكر وعشان نشبكه لازم ننزع ماء (H_2O).



دواء مشبوك مع سكر يخرج سريع

عشان نعمل ربط ضروري يكون معانا OH او SH و NH عشان نتحد ال H مع ال OH حق السكر ونكون رابطه تساهميه بين السكر والدواء وعملنا phase II.

لو كانت بدل ال OH مثلاً مايصلحش تشبك لأن ال C مايصلحش تشبكها لازم بالاول يدخل الدواء phase I عشان نحول ال CH_3 الى OH بعدين يدخل phase II.

لا يتم الربط للسكر بالدواء الا يأخذ H من ال O وال N وال S مع OH حق السكر عشان ننزع ماء

الجلوكوتيك تكل المركبات لـ N و كوو O نادراً ما يدخل على C فقط اذا جاءت مجموعة سامية تخلي الحلقة تطرد H و هذا شاذ والنادر لا حكم كليه.

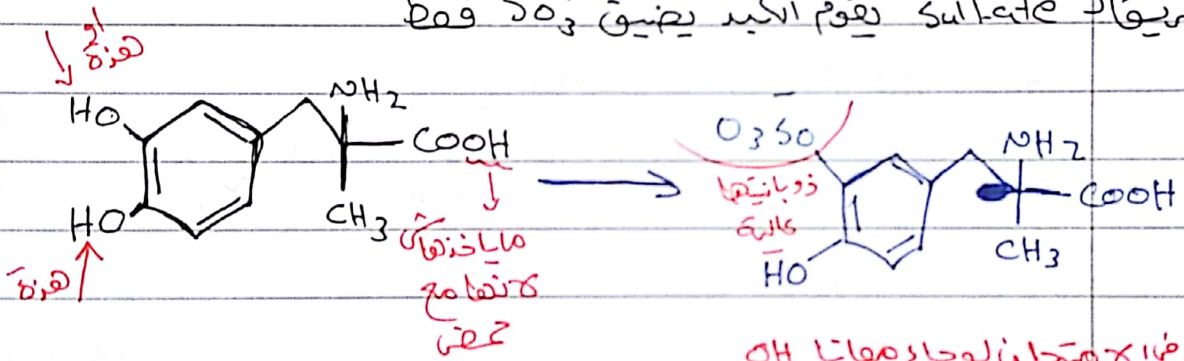
الشخص الذي عنده صفار نديله سكر بشرط ما يكونش عنده سكر و ذلك لاننا نجهد الكبد السكر لا عنده يعني احاول اخفف من تعبه لذلك الي عنده صفار نعطيه سكريات اما الشخص الذي عنده سكر نعطيه مواد تكون مضادة للاكسدة.

السكر يستطيع الكل مع N و O و S مش مشكلة.

Sulfate

SO_3 ← ذوبانيته عالية يشتغل على NH و O بشرط ان تكون الـ OH مش مع حمض. يعني تكونا $OH - NH_2$

عن طريق الـ sulfate يقوم الكبد يضيف SO_3^+ فقط


هزة
HO
HO
هزة
NH_2
COOH
CH_3
ما يأخذوهاش لانها مع حمض
O_3SO
ذوبانيتها عالية
HO
NH_2
COOH
CH_3

يعني هنا لامتحان لو جاء معانا OH

وبعنا الـ H وحطينا بدلها SO_3 يعتبر صح phase II

Amine

ان الأمينو أسيد هو بروتين و يستطيع الكبد لو في سم يقوم يشبكه مع حمض اميني ويخرجه. الاحماض الامينيه التي وجدوا ان الكبد يعمل لها شبك مع الادويه ويخرجها

جلوتامين جلايسين

أنيميا الفول

يعني اذا الشخص اكل فول يتكسر الدم

اسبابها نقص Glucose-6-phosphate dehydrogenase

في حاجة اسمها Glutathione

→ جلوتامين

→ سيستين

→ جلايسين

عبارة عن جلوتامين و سيستين و جلايسين

الـ N-acetyle Cystine الـ رب العالمين خلقه [redacted] يدافع كليتا يروح ياخذ البارستامول و يشبك له ك ويخرجه.

بس اذا كان الباراستامول اكثر منه فما يقدرش.

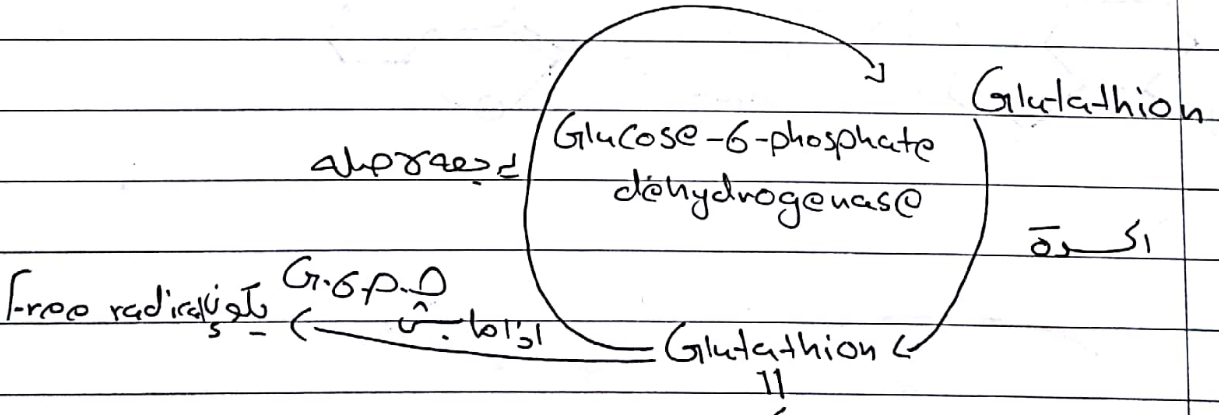
بعض الناس لو اخذ نيتروجليسرين يوميا ما يتقعش لان الباراستامول يعمل للنيتروجليسرين ميتابوليزم يعني يستنزفه → تنشيط تثبيط

كيف تحصل انيميا الفول :-

يخلق الطفل الرضيع → رضاعة لمدة كاملة

البعض ياخذ فول لمدة ساعه او ساعتين او ثلاث يبدأ لونه يتحول ازرق (ما يحصل → الفول نفسه كسر الـ RBC فلابد من اسعافه

الذين اكلوا فاصوليا نيه يحصل لهم صفار لانها تحتوي على free radicals


Glutathion
Glucose-6-phosphate dehydrogenase
يرجعه اصله
الكرة
G.6.P.D
اذا ما بش
يكون free radicals
Glutathion
↓↓
ك

الـ Glutathione يتأكسد الى Glutation معاه ديل ك وتكن الـ G-6-P-D يرجعه الى اصله فما يكونش Free radicals.

الاطفال اللي عندهم نقص G-6-P-D يحصل Free radicals وتتكسر كريات الدم.

Day / /

علاج أنيميا الفول

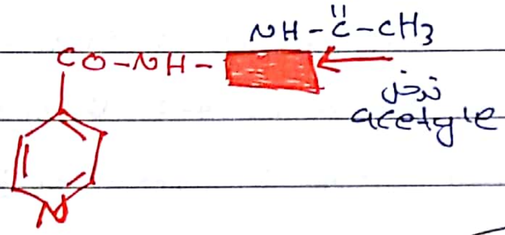
تعطيه مضادات للاكسدة مثل حمض الفوليك فيه مضادات للاكسدة عاليه جداً ونبعده عن الشـي ولكن اذا اكل مثلاً فول نسعفه بسرعه

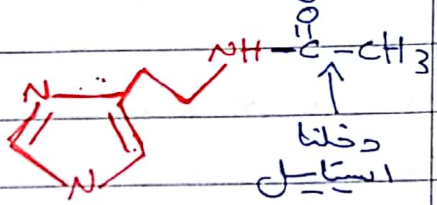
بعض الاطفال يشرب بحمول تعطيه شراب N-acetyl Cystine او اكياس

اما الحقن ففي حاله السميه العاليه

هذا الدواء في الـ phase II مايكون مع الهيستامين يسبب هرش فيقوم الكبد يعمل له استايل وحولناه من high polar الى less polar

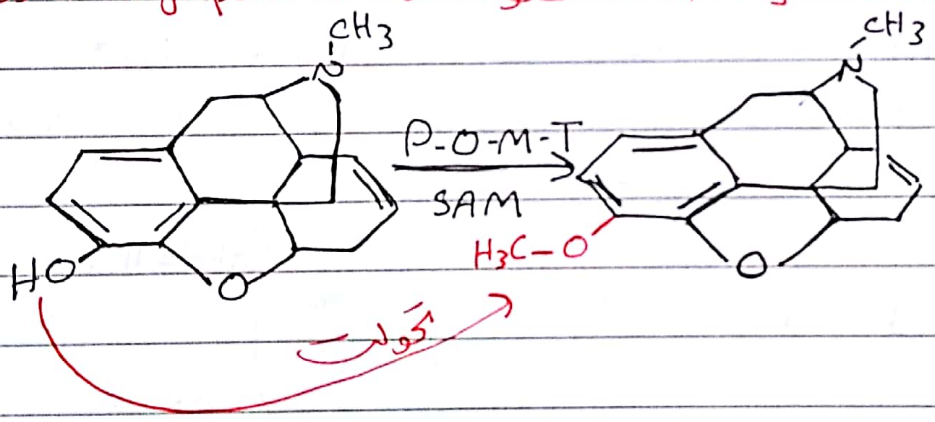
فالـ Acetylation هي عكس الـ Glucoriandation


NH-C(=O)-CH3
CO-NH-
[redacted]
ندخل
acetyle
N


NH-C(=O)-CH3
N
N
دخلنا
استايل

Methylation

تتحول الـ OH الى H_3C-O وبالتالي يتحول الدواء من high polar الى less


CH3
N
HO
O
P-O-M-T
SAM
CH3
N
H3C-O
O
تحولت

محاضرة (8+7)

Day / /

①

محاضرة كيميا دوائية

NS (nervous system)

CNS

Peripheral

ANS

Somatic

Sympathetic

(نشاط وقوة)

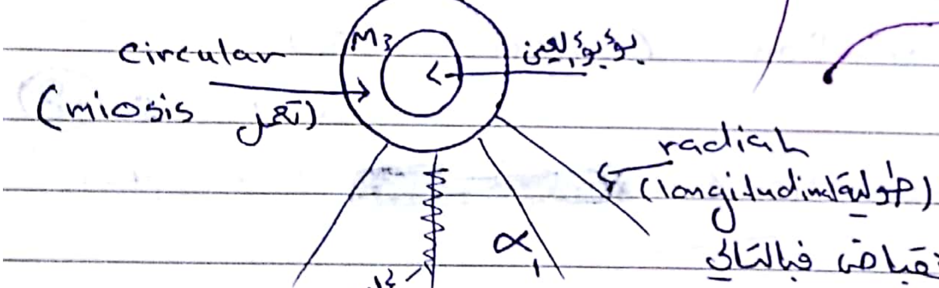
Parasympathetic

(راحة)

مادا يحصل للشخص في حالة تعصب ليشتغل السمباثوي فيحصل

①- انتصاب للشعر (لانه يحصل لل B.V يحصل لها Vasoconstriction)

②- على العين يحصل mydriasis (α1 يحصل لها انقباض لل contraction لل radial muscules



تعمل انقباض بؤبؤ ل توسع بؤبؤ العين دي يحصل mydriasis

* لما يحصل لل radial إنقباض فبالتالي الاعصاب الطولية لما يحصل لها انقباض توسع العين وتعمل Mydriasis

* اما ال circular ← اشغال عليها جار السمباثوي أيضا يحصل لها انقباض وتعمل miosis

③- dryness (dry mouth) يحصل

يحصل جفاف لانه في السمباثوي يحصل لأي sphictor لأي غدة يحصل contraction

وبالتالي يقل الإفراز سواء للعاب او لغيره

لذلك يحصل إمساك واحتباس لل urine لان ال sphictor كلها تنغلق

②

Day / /

تابع لـ Sympathetic

4- في الـ bronchi

يحصل للقصبة الهوائية (bronchodilation) عشان تاخذ اكبر كمية من الـ O_2

إما (كر او فر) (الهروب او قتال)

5- في القلب يحصل

+ve chronotropic و +ve dromotropic و +ve inotropic

↓ معناها ↓ معناها ↓ معناها

توصيل heart rate انقباض

(يعني اما يزيد الانقباض يزيد (التوصيل) وبالتالي يزيد الـ heart rate

6- في الرحم

يحصل relax (لو كان سمبثاوي اول ما تشتغل المرأة الحامل تنقبض

كانت المرأة اول ما تشتغل يحصل اجهاض ولكن سبحان الله

! سمبثاوي لا يحصل انقباض على الرحم اثناء شغل المرأة الحامل

وانما يحصل relax)

7- ماذا يحصل لـ sphinictor كدها

تنغلق (closed) ← contraction

8- الـ muscules

يحصل لها [redacted] ← relaxation

* أما الـ parasympathetic يحصل ← miosis ← تضيق في حدقة العين (تقل الرؤية)

* اللعاب ينزل (salivation) يقلك لو احد ضاربك ولعابه نزل اضربه قبل مايخاف لانه لو خوف كيشتغل بعدين الـ Sympathetic

* في الـ bronchi يحصل vasoconstriction ← (Asthma) الأزمة

* في القلب -ve inotropic و -ve chronotropic و -ve dromtropic

* الـ Sphinector ← تنفتح ← (relaxation)

③

α_1

- موجودة في ال (post synaps)
- ال α_1 موجودة في ال :-

1- main blood vesseles
ليست موجودة في ال smooth muscles كن [redacted]
معا في ال main B.V انقباض فالدم
بحاجه لمكانه يوصل الى tank (خزان
وهذا الخزان هو الاطراف يعني يحصل فيها
إنبساط وليس انقباض لان العضلات
الملساء في الاطراف فيها β مش α
فيحصل في الاطراف trummar من قوة الدم
الذي وصل للاطراف.
2- Main arteries and main viens.
3- eye → Mydriasis
4- sphenictor

Uses

1- hypotension
2- congestion → (decongestion)
لا ينصح باستخدام ادوية الزكام في حالة ارتفاع الضغط
لانه يزيد يرفعه.
الاعراض 1- ضغط 2- أمراض القلب

α_2

موجودة في ال precynaps
ولما تنشط ال pre يعني
انا النورادرينالين ما يخرجش
* موجودة في ال CNS ووجودها
في الدماغ يعمل :-
1- ↓ sympathetic out flow
لانه موجود pre ولما تنشطه
يعني يمنع خروج الناقل.
ولما يقل sympathetic out flow
يقل الضغط في الدماغ
يعني ↓ICP
من أهم وظائف α_2
1- ↓ sympathetic out flow
2- ↓ ICP
intra crinal pressure

β_1

موجودة post
موجودة في :-
1- heart
2- Kidny
3- Coronary arteries

ال Uses
نعالج بـه
1- hypotension
2- Brady cardia

من أهم ال side effect التي
ممكن يعملها β_1
1- hypertension
2- [redacted] tachycardia

β_2

موجودة post
موجودة في :-
1- lung
2- smooth musules of blood vesseles
(في الأطراف)
3- liver
4- uterus

ال uses
- peripheral V.D
1- Asthma اكثر شيء
2- contraction of uterus
هناك ادوية تعطى في حالة
انقباض الرحم عشان تمنع
الولادة المبكرة
3- ↑ insuline ~~in the~~
~~case of hypoglycemic~~
4- ↑ سكر
يزود السكر عشان يعطي
طاقة
(لان الانسولين ينزل مع سكر
عشان يشتغل.

β_3

موجودة post
تعمل lipolysis
يعني تحول الدهون
الى طاقة
موجودة في
ال adipose

من اعراض ال
B_2 انها تعمل
hypoglycemia
مع مرضى السكر فقط
لانه في الانسان الطبيعي
لما يزيد الانسولين
ما ينزل للدم
يدخل السكر للخلايا
ولا يحصل hypo
لانه يحصل ردفعل
سمبثاوي بالكبد عشان
يعوض.

- المتحكم في ال GIT هو البارا ← السمبثاوي يؤثر عليه بشكل قليل جداً جداً
- المتحكم في القلب هو ال Sympathetic ← لو زودنا مثلاً حركة البارا تؤثر على القلب ولكن نحتاج لحركة عالية

* * *

كأن ال سمبثاوي هو ← Para antagonist: والعكس

وكأن ال parasympathetic ← Sympathetic antagonist والعكس

* * *

مثلاً لما نقول ال Sympathetic antagonist وكأننا نقول ال parasympathetic. ولكن ليس بنفس القوة

ولما نقول مثلاً para antagonist كأننا بنتكلم عن sympathetic agonist ولكن ليس بنفس القوة

* * *

المتحكم في ال Sphinctor هو ال para ولكن عندما الشخص يتعصب يخلي ال neuro-transmiter أقوى من ال para فيتحكم ال sympathetic و يقفل كل ال Sphinctor:

* * *

ال para هو يشتغل أثناء الراحة [redacted]

أكثر الأدوية في الصيدلة هي ال Sympathetic

* * *

هناك قاعدة بس مش مضبوطة ١٠٠٪

كل فردي انقباض وكل زوجي انبساط مثلاً:-

α_1 ← contraction انقباض

α_2 ← انبساط dilation

ال Propranolol

اكبر اعراض جانبيه لل propranolol هي ال peripheral vascular disease

و Asthma و diabetic hypoglycemia

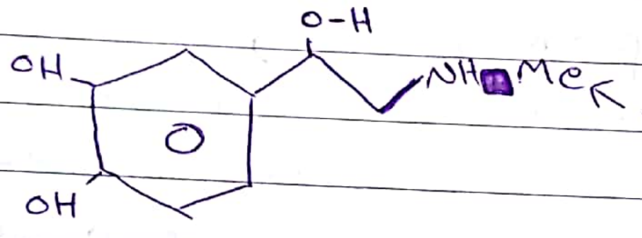
مش كل الناس تحصل لهم هذة الاعراض

في حالة كان معانا دواء يعمل برودة في الاطراف نحول الدواء الى β_1 ما يعملش ازمه ولا يعمل برودة في الاطراف

الأهم هو كيف احنا اصحاب شركة ادوية نصمم ادوية وننزلها

من خلال القاعدة ← ① الحجم اكبر يعني antagonist

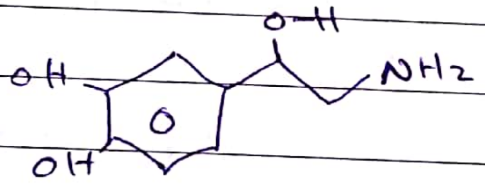
← ② نفس الشكل والحجم والروابط يعني agonist



methyle CH3

Adrelanine (الأب)

أما النورادرينالين (البنت نفس الادرينالين ليس فيها Methyle



Noradrenaline (البنت)

ربنا لما خلق في السمبثاوي حاجة اسمها ← ganglion عبارة عن نقطة (توصيل)

لذلك ال atunomic nervous system سريع جداً لانه فيه ganglion

لما تكون ال ganglion قريب فهي sympathetic ولما تكون بعيد فهي parasympathetic

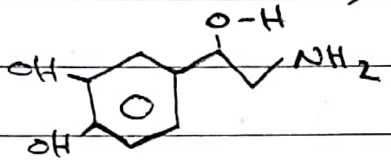
يعني ال pre قليل و ال post بعيد (~~sympathetic~~ عند:)

يعني ال pre كبير و ال post قليل (~~parasympathetic~~)

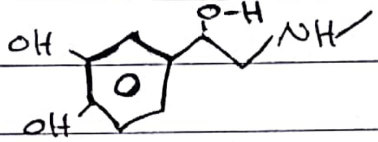
BIZZRS

ربما الحين لماذا قمت شأ السمبثاوي خلق منشأه من ال thoracic والعشوية lumbar
اما البار فينشأ من cranium و sacrah ال cranium معناه الاعصاب الثالث
والسابع والتاسع والعاشر (III، VII، IX، X) ثلاثة فردي وواحد زوجي

الناس الذي يستخدمو العلاج بالقرآن الأصل ان الشيخ يقرأ عن بعد عن كثيرا يلمس المريض لان الشيخ
احيانا يضغط تحت الحلق فيشغل البار فالمريض يفقد وعيه احيانا بسبب الضغط على العصب
العاشر (العاشر) الذي ينظم الضغط وينظم blood supply والتعادل والتوازن لان
السمبثاوي والبار سمبثاوي ضروري يكونين في حالة اتزان



Nor adrenaline



Adrenaline

دائماً مستقبل α أصغر من β ← β > α لان ال
شنو ال Noradrenaline يشتغل على α أكثر من β لانه اصغر من الادرينالين والاصغر
هو الذي يشتغل على α اكثر
أما الادرينالين فهو يشتغل β اكثر لان ال β كبير والادرينالين معاه CH3 ← كبير

- * الادرينالين شغال α < β
- * النور ادرينالين شغال β < α

سؤال ما معنى β اكثر من α ؟!
يعني شغال على القلب اكثر من المواصير (الاوعية وغيره)
ما معنى α اكثر من β ؟!!
يعني شغال على المواصير اكثر من القلب

لذلك لما نجي نعالج الضغط
الضغط بشكل عام نوصل لمرحلتين 1) يا نوقف ال pump نخففها او نخفف المواصير
2) او نخفف الاثنين مع بعض

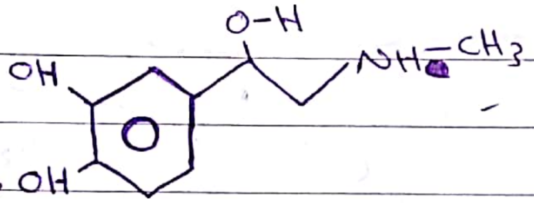
Day / /

بس بعض الناس بيقولوا اذا تشتي تعالج الضغط اشتغل المواصير بدل ما توقفهم يعني توسع الاوعيه فيقل الضغط

كان قبل β بلوكر يعني نخفق الـ pump لكن الآن الافضل نشتغل على المواصير والقلب نخليه على ما هو ويشتغل إلا في حالة الـ angina والـ MI

اما اذا ما فيش لا angina ولا MI فنروح للمواصير افضل عشان ما تعملش لا arrythmia ولا غيره

لما نعالج بال α_1 هي فقط التي تعمل tachycardia reflux اما α_2 ما بتعملش

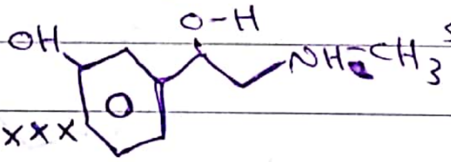


تشيلها ← OH

هذا الدواء β لكن لما تقصر طوله يرجع α

عشان ننقص الطول الافضل نشيل الـ para (الرجل افضل من اليد عشان تقصر الطول)

فيصبح الدواء



شلناها ← xxx

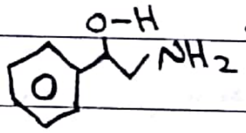
الدواء α_1 agonist

ما يصلحش يشتغل β وانما على α يشتغل في حالة الـ congestion و في حالة الـ hypotension

ليش شلنا الـ OH لان حقها الساليه عاليه فنقصناها عشان يقصر الدواء وبالتالي يدخل فقط α وحتى لو دخل β يكون ضعيف ما يشتغلش

يعني لو بعدنا الـ CH_3 يرجع الدواء α بدل ما كان β ولو بعدنا الـ OH (para) كمان يرجع α بدل ما كان β لان الـ OH كبيرة فنقصت الطول. ولو بعدنا الـ CH_3 مع الـ OH مرة واحدة نفس الشي يرجع α لان احنا نقصنا طوله.

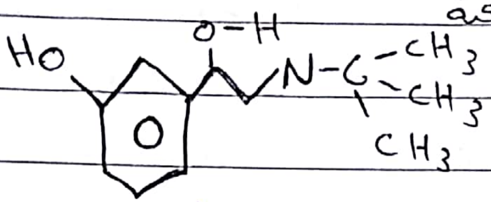
مثلاً هذا الدواء



هل يدخل α ام β ؟!!

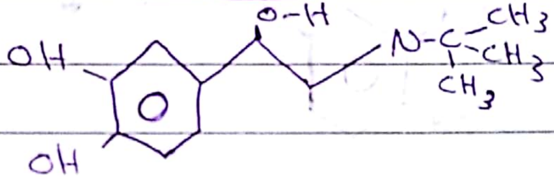
يدخل α

جاءت شركة أدوية غيرت الدواء ورجعته



كبرنا الدواء الدواء رجع β بدل ما كان α يعني اصبح antagonist لل α يعني وكان الـ CH_3 نفسها زدينا تفرعاتها عشان ماتدخلش α وانما β العلماء وجدوا انه هذا الدواء يدخل $\beta_3 < \beta_1 < \beta_2$ فقالوا مجازاً β_2 ومادام هو β_2 اكيد بيعالج الـ Asthma و hypotension و Congestion من ضمن الادوية التي هي β_2 agonist وتعالج الازمة هي

لو كبرنا الدواء

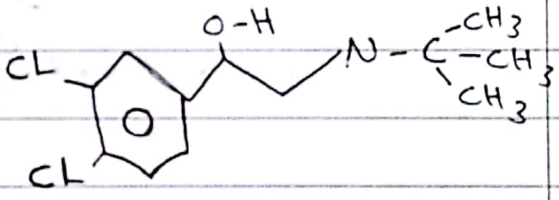


أصبح β-~~antagonist~~ agonist

أيش عملوا أضافوا OH

جاءت شركة ثانية وقالت لو غيرنا هنا بدل الـ OH بـ CL

الـ CL دوقة السالبية اعلى من الـ OH



كانوا ليشتو بكبيروة لكن الدواء ماتفرقش مازال β_2 agonist

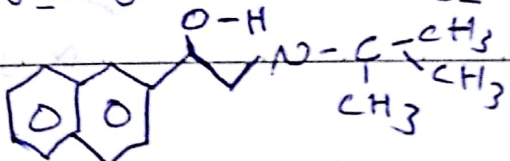
سؤال أيش علاجي دواء يشتغل على الـ β_2-agonist ؟!! في الأزمة

علاجي ادوية السعال علاجي فيه calbutamol عشان لو في كتمة بالنفس

- ماهي الاعراض التي ممكن يصاب بها المريض نتيجة استخدام الـ β_2-agonist

tachycardia - trummur (بعض الناس وليس كل الناس) وهو يشتغل على القلب بنسبة خفيفة

هنالك دواء اسمه black غير الـ ch الى ودخل حلقتين وخلاه زي ما هو

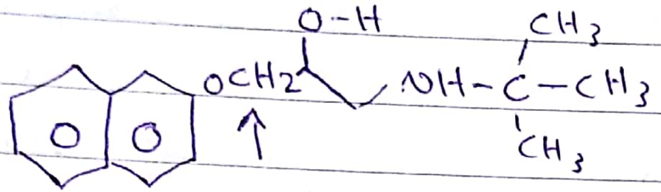


Partialy agonist مازال

ماهي partialy agonist يعني انه شغال %70 antagonist و %30 agonist

معنى partialy agonist يعني شغال agonist بنسبة %30 شي بسيط و antagonist بنسبة %70.

وقاموا بخيروة (زودوا بالبنص)



زودنا بالبنص

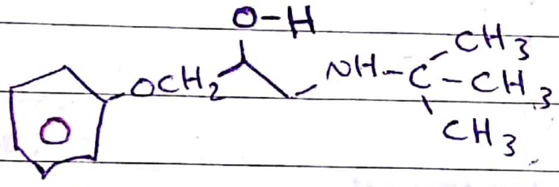
(β_antagonist).

Propranolol

ادوية β-antagonist تلاقي نهايتها lol

جات شركة وقالت هذا ال propranolol شغال β_1 و β_2 ← antagonist

وجات شركة وقالت لو بعدنا الحلقة وخليناها حلقة واحدة فيصبح β_1



β_1-antagonist

ادوية branched هو β_1 بلوكر (antagonist) وكان زايد في البنص

α_1-antagonist استخداماتها قليلة جدا تعمل reflux tachycardia وتعمل edema (Na and H_2O retention) لان لما ينقص الدم الكلية يشتغل الالدوستيرون فيعمل احتباس للماء والاملاح (Na).

اي مركب branch بالطرف
ومعاه OCH_2 بالبنص
يسمى lol (antagonist)

لو زودنا الجرعه ١) أزمه ٢) [redacted] تنظم ضربات القلب

BIZRS

⑮ (التوصيل Sympa والناقل para)

Day / /

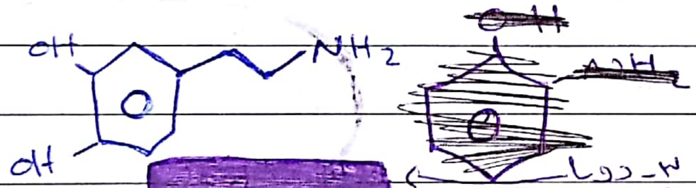
في السمبثاوي الناقل هو ادرينالين ونورادرينالين والمستقبلات هي α و β
في الباراسمبثاوي الناقل هو استيل كولين والمستقبلات muscarenic و necotinic

نحن في المرحلة نركز على β_1 و β_2 و α_1 و α_2 و β_3
كون ال β_1 محجوزة للقلب ف ال M_2 محجوزة للقلب
بقية الجسم شغاله M_1 و M_3 وما بش دراسات عليه كثيرة وما فيش او M_1 او M_3 حالة)

(التوصيل Sympa والموصل او الناقل para)

ال propranolol لما يستخدمه شخص يسبب حرق بالرغم من ان السمبثاوي مش شغال (الموصل بارا) ولا يستطيع ال propranolol انه يوقف ال ACl

في حاجة اسمها catecolamine الاساسي كول معناها حلقة و ol معناها فينول الكحول



الكاتيكول أمين في اجسامنا
هي ١- ادرينالين ٢- نورادرينالين ٣- دوبا ← [redacted]
٤- السروتونين [redacted]
يعني اي حلقة يترتبط فيها OH مع امين تسمى Catecholamine
لو ارتفع الكاتيكول امين في الدماغ يحصل جنان (mania)
- اذا ارتفع الدوبامين في الدماغ يقل الاستيل كولين و يسبب هلوسه
- لكن اذا ارتفع السيروتونين مع النورادرينالين فهو يسبب (جنان)

لو كان عندك مثلاً هبوط حاد severhypotension ما نصرف ؟!!
في هذة الحالة نعطي adrenaline
لان الشخص الذي عنده هبوط حاد يعني حالته خطيرة. ففي هذة الحاله نزود ال pump افضل من المواصير

محاضرة دوائية ٩+١٠

البارا يشتغل ← وقت الراحه ← تتخصص على اعضاء معينة (مثلاً الامعاء ...)

السمبثاوي يشتغل ← وقت عمل ← تتخصص على اعضاء معينة (مثلاً قلب ...)

في حاله وجود تحكم كبير للسمبثاوي على القلب فهذا لا يعني ان البارا غير موجود ودائماً موجودة قليل جداً فلو زودنا جرعته يشتغل لكن المتحكم بشكل رئيسي في القلب هو السمبثاوي

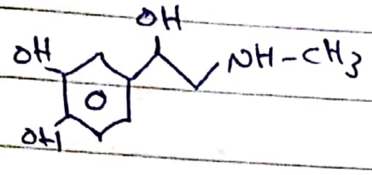
ملاحظة هامة :- لايمكن ارفع السمبثاوي والبارا شغال (مثلاً لايمكن رفع ضربات القلب والبارا اكتي)
وبالتالي para-antagonist ← Sympathetic-agonist

لما نكون معي Sympathetic-agonist كأنها ← Para-antagonist
ولما نكون معي Sympathetic-antagonist كأنها ← Para-agonist

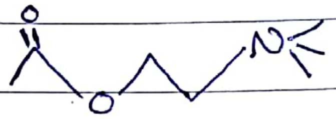
كل عضو في الجسم معه سلك Sympathetic و سلك Parasympathetic
المستقبلات حق ال Sympathetic مهم نعرفها بالتفصيل (كل مستقبل اين يقع)
اما مستقبلات البارا ← M2 في القلب ← M3 و M1 في بقيه اجزاء الجسم من غير تحديد لانه لا يوجد دواء في السوق Selective على M3 فقط او M1 فقط
بالإضافة الى اننا لما نتكلم على ال Para نتكلم على ال Action اكثر من كلامنا على المستقبل.

وظيفة ال Para هو يعمل عكس ال Sympathetic
(اكثر الادوية في الصيدليات هي ال para-antagonist يعني Sympathetic
الجهاز السمبثاوي والبارسمبثاوي دائماً في حالة توازن اذا اختل التوازن قد يكون بداية ضغط او اي مشاكل صحية اخرى (من احد اسباب الضغط عدم التوازن لان السمبثاوي ↑ والبارا ↓)
منبع السمبثاوي ← Thoracic و lumbar
منبع البارسمبثاوي ← X و IX و VII و III
١٠ ٩ ٧ ٣

معانا Acetylcholine بيكسرالي

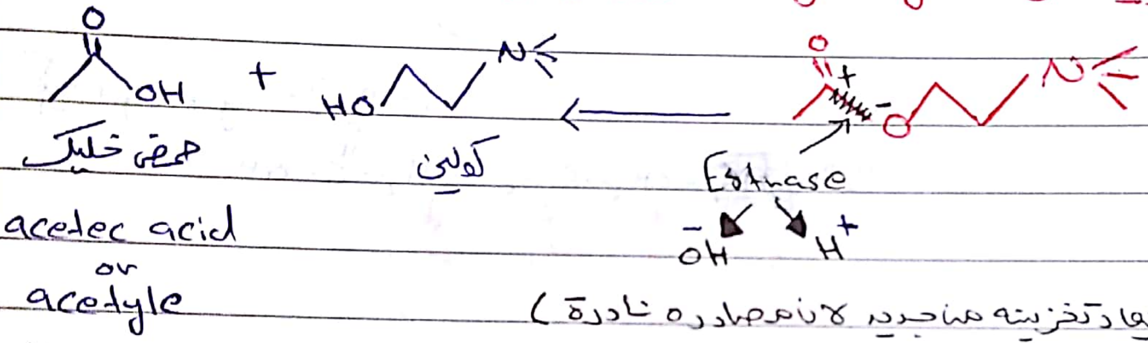


استايل كولين



الاستايل كولين هذا اختلف تماما عن الادرينالين والنورادرينالين الله خلق للاستايل كولين مستقبل خاص وللادرينالين مستقبل خاص فيه وبالتالي مستحيل اي ناقل يدخل مكان الثاني

الاستايل كولين بيجي انزيم اسمه Estrase (مادام هو estrase يعني بكسر الاستر والاستر يعني تحلل hydrolysis ← يعني يضيف ماء)



(الكولين بعاد تخزينه من جديد لان مصادره نادرة)

اما الادرينالين بيتاكسر بال MAO وال COMT. ال MAO ← تعمل اكسدة الى حمض وال COMT ← يعمل Methyl لل O وترجيه (لان الادرينالين والنورادرينالين مصدرهم متوفر بكثرة. اما الاستايل كولين مصدرة نادرة عشان هذا يتم تخزينه

الاستايل كولين لو قل يعمل زهيمر ولكن لو زاد يعمل Parkinsonism

كلما كبر الانسان بالعمر ← يقل تركيز مستقبلات الاستايل كولين

① ① cholinergic

② ② anticholinergic — Dara الادوية الكولينرجك ال

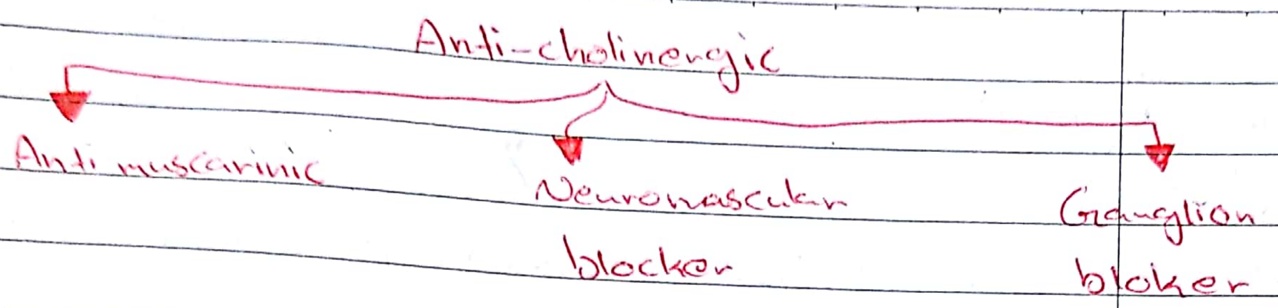
1) (cholinergic)

Direct

نروح نجيب شبيه للمستقبل (mimetic او agonist او cholinergec

Indirect

نروح نجيب انزيم ~~يكسر~~ ثبط الانزيم الذي يكسر الاستايل كولين

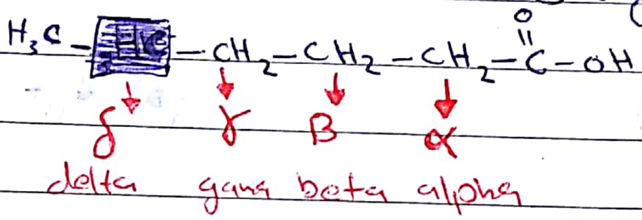

Anti-cholinergic
Anti muscarinic
Neuromascular blocker
Ganglion bloker

(مانبيستخدمش)

الاستايل كولين استريز ← يكسر استايل كولين

* سبب زيادة ال ureintation كتير الاطفال لان البارا اعلى من ال Sympath-

إزاي نعمل Design للدواء


δ
γ
β
α
delta
gana
beta
alpha

$H_3C-\boxed{HC}-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$

في حالة كانت β يعني Muscarinic اكتر من Nicotinic

اما اذا كانت جنب ال N يعني α فهي شغالة N اكتر من M

***

سؤال متى اصرف para-agonist

١- في حالة ال Glucoma ← بنقص الضغط IOP ← miosis

٢- في حاله وهن العضلات (اول ما نشوف [redacted] Neostigmine او physosti-

نقول تقريباً وهن العضلات

[redacted]

٤- يعالج الزهيمر

٥- بعد العمليات ← لان ادويه التخدير توقف جميع الافرازات

* ملاحظة اذا اردنا ان ننقص الضغط نعطي Sympathetic-antagonist

الاستيل كولين مش موجود بالسوق لعدة اسباب

1) قصير المدى (short duration)

2) ester 3) مشحون 4) nonselective شغال على N وعلى M

ولذلك امتصاصه ضعيف

اذاً هو غير موجود بالسوق وانما يوجد فقط الطبيعي الذي خلقه رب العالمين